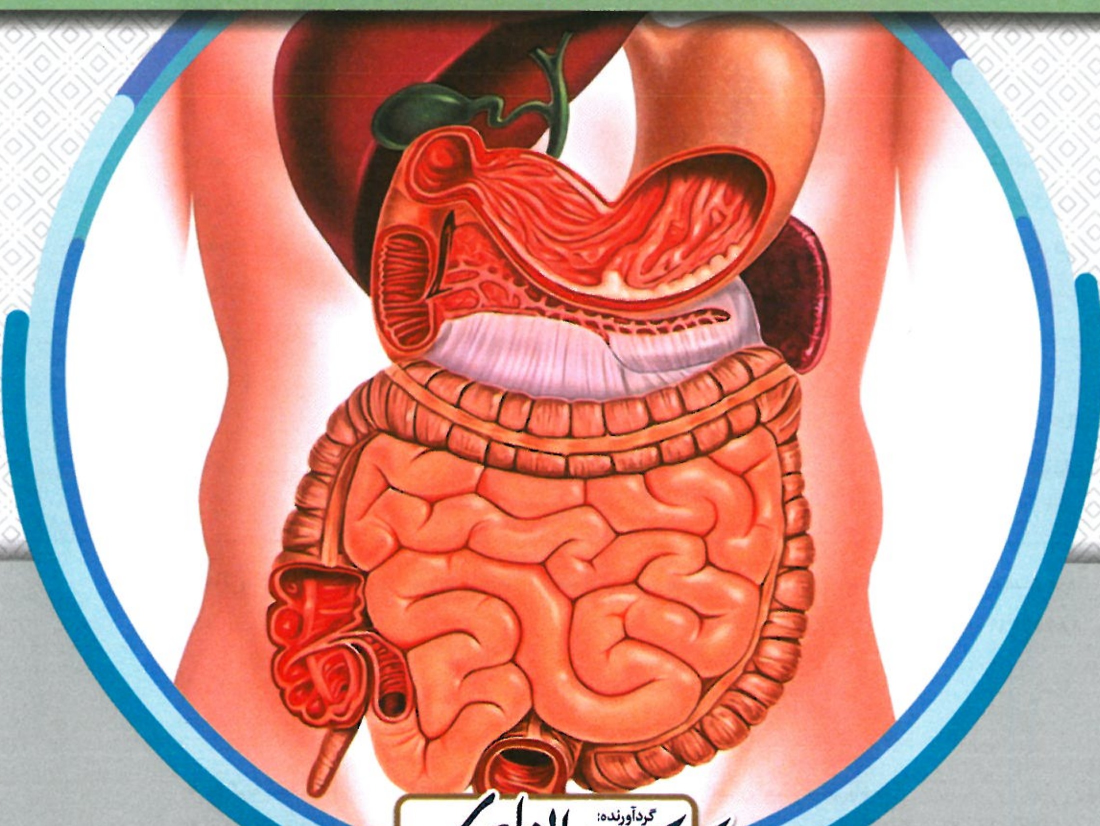
کتاب‌های دوست داشتنی

GUIDELINE & BOOK REVIEW

گوارش و کبد

هاریسون ۲۰۲۲ ـ سسیل ۲۰۲۲

به انضمام سئوالات پرانترنی، دستیاری، ارتقاء و بورد داخلی تا آذر ۱۴۰۱



گردآورنده:
دکتر کامران احمدی

مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول • مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷

www.kaci.ir
انتشارات
فرهنگ فردا

سرشناسه : احمدی، کامران، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور : گوارش و کبد: هاریسون ۲۰۲۲ - سسیل ۲۰۲۲.../ گردآورنده کامران احمدی
مشخصات نشر : تهران: فرهنگ فردا، ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری : ۱۷۸ ص.: مصور (رنگی)، جدول (رنگی)، نمودار (رنگی)؛ ۲۲ × ۲۹ س م.
شابک : ۲-۲۸۹-۵۲۳-۹۶۴-۹۷۸
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
فروست : کتاب حاضر از سری کتب "Guideline & book review next level" است.
یادداشت : کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Harrison's principles of internal medicine,21st. ed, 2022" به ویراستاری جوزف لاسکالزو... [و دیگران] و کتاب "Cecil essentials of medicine ,10th.ed , [2022] " به ویراستاری ادوارد ج. وینگ، فرد ج شیفمن است.
موضوع : گوارش -- اندام‌ها -- بیماری‌ها - Digestive organs -- Diseases
موضوع : گوارش -- اندام‌ها -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
Digestive organs -- Diseases -- Examinations, questions, etc
موضوع : کبد -- بیماری‌ها - Liver -- Diseases
موضوع : کبد -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
Liver -- Diseases -- Examinations, questions, etc
شناسه افزوده : لاسکالزو، جوزف، ۱۹۵۱- م. - Loscalzo, Joseph, 1951
شناسه افزوده : وینگ، ادوارد ج. Wing, Edward J.
شناسه افزوده : شیفمن، فرد ج.، ۱۹۴۸- م. - Schiffman, Fred J., 1948
شناسه افزوده : هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸م. اصول طب داخلی هریسون
شناسه افزوده : سسیل، راسل لافایت، ۱۸۸۱ - ۱۹۶۵ م. مبانی طب داخلی سسیل
رده بندی کنگره : RC۸۰۱
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۳
شماره کتابشناسی ملی : ۹۱۴۶۰۰۱

گوارش و کبد Guideline & Book Review

عنوان کتاب: گایدلاین گوارش و کبد
گردآورنده: دکتر کامران احمدی
ناشر: فرهنگ فردا
حروفچینی: انتشارات فرهنگ فردا
صفحه‌آرایی: انتشارات فرهنگ فردا
لیتوگرافی: منصور
چاپ و صحافی: منصور
نوبت چاپ: اول - زمستان ۱۴۰۱
تیراژ: ۱۰۰۰ جلد
بهاء: ۳۵۰۰۰۰ تومان
شابک: ۲-۲۸۹-۵۲۳-۹۶۴-۹۷۸

نشانی: خیابان سهروردی شمالی - بالاتر از چهارراه مطهری - کوچه تهمتن - پلاک ۷ - انتشارات فرهنگ فردا
تلفن: ۸۸۵۳۰۱۲۴-۸۸۵۴۳۶۳۸-۸۸۷۵۹۲۷۷- ۸۸۷۵۴۳۱۹

فهرست مطالب

Guideline & Book Review

افتخاری ۳ باره

ن والقلم و ما یسطرون

برادر ارجمند جناب آقای دکتر کامران احمدی

پیشرفت و آبادانی میهن عزیزمان مرهون تلاش و همت مردان و زنانی است که بی ریا، علم و عمل و تعهد و تفکر خود را در خدمت اعتلای نام ایران اسلامی قرار داده اند. تالیف و انتشار کتابهای دانشگاهی مصداق بارز این تلاش ها می باشد، بدینوسیله

لوح سپاس

به پاس قدردانی از تلاش و همت والایتان در عرصه فرهنگ و دانش و نشر کتب علوم پزشکی به حضورتان تقدیم می گردد.

دکتر مسعود حبیبی

رئیس جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

آبان ماه ۱۳۸۹

جهاد دانشگاهی — واحد علوم پزشکی تهران

لوح سپاس سال ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحیم

جناب آقای دکتر کامران احمدی

تلاش موفق شما در تالیف کتاب

مبانی چشم پزشکی

نشان بارزی از عنایت شما به فعالیتهای فخیم فرهنگی و عمل به وظیفه خطیر همه عالمان و اهل قلم متعهد است.

تقدیر از کسانی که در اعتلای فرهنگ اسلامی و ایران نقش شایسته ایفا می کنند، فریضه جامعه اسلامی و مسئولان امور فرهنگی است.

وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی از خدمات جناب عالی، بویژه از سهمی که در این کار بزرگ داشته اید قدردانی می کند.

سید عطاالله مهاجرانی

وزیر فرهنگ و ارشاد اسلامی

کتاب سال جمهوری اسلامی ایران سال ۱۳۷۷

بسم الله الرحمن الرحیم

یرفع الله الذین امنوا منکم و الذین اوتوا العلم درجات و الله بما تعملون خبیر

سوره مجادله آیه ۱۱

تعالی اندیشه و اعتلای فرهنگ جامعه مرهون تلاش صاحب قلمانی است که با دانش و تعهد خویش بنای ایمان را رفعت می بخشند.

در پرتو خورشید تابان انقلاب اسلامی و در گستره این بیداری و آگاهی بهارآور، جوانان فرهیخته این سرزمین هر روز بر مرتبه خود و برتری درجات جامعه اسلامی می افزایند.

جناب آقای کامران احمدی

به شما که بر اساس رأی داوران سومین دوره کتاب سال دانشجویی

در زمینه تالیف کتاب مبانی چشم پزشکی در گروه علوم پزشکی رتبه اول را احراز کرده اید، تبریک گفته و توفیق روز افزون جنابعالی را در عرصه دانش و اندیشه از خدای بزرگ مسئلت دارم.

علی اکبر ناطق نوری

رئیس مجلس شورای اسلامی

۷۵/۸/۹

کتاب سال دانشجویی سال ۱۳۷۵

۱

درد شکمی و سوءجذب

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱

- **درصد سئوالات فصل ۱ در ۲۰ سال اخیر:** ۱٪
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

۱- بیماری سیلیاک، ۲- سوءجذب و نحوه برخورد با آن و به‌ویژه الگوریتم ۴-۱، ۳- جدول ۱-۱

درد شکمی

یکی از علائم شایع بیماری‌های گوارشی، درد شکمی است. درد شکمی ممکن است **حاد** یا **مزمن** باشد.

شرح حال

در برخورد با درد شکمی (حاد و مزمن) باید از بیمار **شرح حال دقیقی** گرفته شود.

▣ مکان درد

۱- **درد اپیگاستر**، کاراکتریستیک **زخم پپتیک** یا **دیس‌پپسی (سوءهاضمه)** می‌باشد.

۲- درد **RUQ** به نفع **کله‌سیستیت** و **بیماری‌های مجاری صفراوی** است.

▣ نوع درد

۱- در بیماری‌های حاد، درد شکم معمولاً **شدید** و **Sharp** است.

۲- درد ناشی از **پرفوراسیون احشاء**، شدید است.

۳- درد ناشی از سندرم روده تحریک‌پذیر یا دیس‌پپسی، **ثابت و مبهم (Dull)** است.

۴- **درد زخم پپتیک مزمن** به شکل **دردی جونده** و یا **درد ناشی از گرسنگی** توصیف می‌شود.

معاینه فیزیکی

▣ مشاهده

۱- در **انسداد**، بیمار به خود می‌پیچد و نمی‌تواند آرام بگیرد؛ برعکس در **پریتونیت**، بیمار دراز کشیده و پاهای خود را جمع کرده و سعی می‌کند تکان نخورد، چرا که هر حرکتی موجب تشدید درد پریتونیت می‌شود.

۲- **دیستانسیون شکم** به نفع **آسیت** یا **انسداد** است.

۳- در بیماری که با علائم **انسداد** مراجعه کرده است، حتماً باید به دنبال **اسکار جراحی قدیمی** بر روی شکم بود.

۴- مشاهده **پریستالیسم قابل مشاهده شکم** نشان‌دهنده **انسداد روده کوچک** است ولی این نشانه تنها در **مراحل اوّلیه** انسداد وجود دارد.

▣ سمع شکم

۱- شنیده نشدن صداهای روده حاکی از **ایلئوس** است.

۲- صداهای High Piched و زیاد، به نفع **انسداد روده** است.

۳- **سمع بروئی** نشان‌دهنده **بیماری‌های عروقی** بوده که موجب **ایسکمی** می‌شوند.

▣ لمس شکم: لمس شکم باید به **آرامی** و از ناحیه‌ای **دور از منطقه درد** شروع شود. در لمس شکم پزشک باید وجود **تندرنس موضعی**، **ریباند تندرنس**، **توده و بزرگی اُرگان‌ها** را بررسی کند.

▣ دق شکم: دق شکم برای تعیین **سایز اُرگان‌ها (کبد)** یا ارزیابی **آسیت** انجام می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم وجود **درد** در هنگام **دق شکم** یا وجود **ریباند تندرنس** به نفع **درگیری پریتوئن** است.

▣ معاینه رکتال: معاینه رکتال به تشخیص **تومورهای رکتوم** (در موارد **انسداد کولون**) و **تندرنس بالای رکتوم** (در **آپاندیسیت**) کمک می‌کند.

توجه **معاینه لگن** در زنان برای تشخیص بیماری‌های التهابی لگن و توده‌های لگنی ضروری است.

شکم حاد

▣ اتیولوژی: التهاب ناگهانی، پرفوراسیون، انسداد و انفارکتوس اُرگان‌های داخل شکمی موجب شکم حاد می‌شود. لازم به ذکر است که اختلالات خارج شکمی مثل پنومونی، انفارکتوس قلبی، سنگ کلیه و اختلالات متابولیک نیز می‌توانند سبب شکم درد حاد شوند.

▣ تظاهرات بالینی: **تندرنس شکمی**، **ریباند تندرنس و گاردینگ** به نفع شکم حاد هستند.

▣ ارزیابی: اوّلین مسئله‌ای که در برخورد با شکم حاد باید مشخص شود، این مطلب است که آیا بیماری به **عمل جراحی** نیاز دارد یا خیر؟ لذا از همان ابتدا و قبل از تائید توسط تست‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک لازم است **مشاوره جراحی** انجام شود.

نکته‌ای بسیار مهم در شرح حال شکم حاد، **سابقه جراحی‌های شکم** بسیار مهم بوده، چرا که ممکن است علت شکم حاد، **چسبندگی** ناشی از عمل جراحی قبلی باشد.

● **تست‌های آزمایشگاهی:** در بیماران مبتلا به شکم حاد باید آزمایشات زیر انجام شود:

۱- CBC, diff
۲- آزمایش کامل ادرار (U/A)
۳- آمیلاز و لیپاز
۴- بیلی‌روبین
۵- الکترولیت‌ها

توجه **لکوسیتوز** حاکی از وجود یک **بیماری التهابی** بوده و **لکوسیتوز شدید** از مشخصات **ایسکمی حاد روده** است.

توجه **آمیلاز** بالای سرم به نفع **پانکراتیت حاد** است؛ اگرچه **پرفوراسیون** یا **ترومبوز مزانتریک** نیز می‌تواند موجب افزایش آمیلاز شوند.

■ **مطالعات تصویربرداری**

● **عکس ساده شکم:** برای تشخیص وجود **گاز** در شکم به کار برده می‌شود. **عکس ایستاده** که دیافراگم را هم نشان دهد یا عکس **لترال دکوبیتوس چپ**، هوای آزاد داخل شکم را که مطرح‌کننده **پرفوراسیون اُرگان‌های داخل شکمی** است را نشان می‌دهند.

● **سونوگرافی:** برای تشخیص **کله‌سیستیت حاد** و **آپاندیسیت** استفاده می‌شود.

● **CT-Scan:** CT-Scan برای تشخیص علل شکم حاد، **ارزشمندتر** می‌باشد. CT-Scan زودرس امکان تشخیص بیماری‌های شکمی را فراهم می‌آورد. CT-Scan برای تشخیص **آپاندیسیت**، **دیورتیکولیت**، **پانکراتیت** و **کولیت اُولسرو** بسیار مفید است.

درد مزمن شکمی

■ **اتیولوژی:** درد مزمن شکمی می‌تواند ۲ علت اصلی زیر را داشته باشد:

۱- علل عضوی (اُرگانیک)
۲- دردهای عملکردی

نکته علل **عملکردی** شایعترین علت دردهای مزمن شکمی هستند.

■ **علائم همراه**

۱- وجود **تهوع** و **استفراغ** بعد از خوردن غذا به نفع **زخم پپتیک مزمن**، **اختلالات تخلیه معده** یا **انسداد خروجی معده** است **(شکل ۱-۱)**.

۲- اگر **کاهش وزن** وجود داشته باشد، بررسی علل عضوی مانند **بیماری‌های التهابی روده (IBD)** و **سیلیاک** اندیکاسیون دارد.

۳- اگر **بی‌اشتهایی** همراه با **کاهش وزن** به ویژه در **افراد سالخورده** وجود داشته باشد؛ حتماً باید **کانسر** Rule out شود. اگر بدخیمی کشف نشد و تمام آزمایشات بیمار طبیعی بود باید به **افسردگی مزمن** مشکوک شد.

■ **دیس‌پپسی (سوءهاضمه):** با Discomfort متناوب و مزمن اپی‌گاستر به همراه تهوع و نفخ گهگاهی مشخص می‌شود. این علائم همواره با درمان‌های ضد اسید رفع نشده و ممکن است به دلیل **اختلالات حرکتی** باشند.

توجه در مواردی که دیس‌پپسی در همراهی با عفونت H.Pylori می‌باشد ممکن است علی‌رغم ریشه‌کنی H.Pylori کماکان علائم سوءهاضمه ادامه یابند.

■ **سندرم درد شکمی عملکردی:** در این سندرم درد شکمی برای ماه‌ها و سال‌ها وجود دارد. برخلاف سایر علل دردهای شکمی مزمن، درد بیمار **ارتباطی با غذا خوردن، اجابت مزاج و پریود (قاعدگی) ندارد (ویژگی اصلی تشخیص).**

توجه Case تیپیک این سندرم **خانمی** است که تحت معاینات و آزمایشات مختلفی قرار گرفته که نتیجه همه آنها طبیعی بوده است.

● **نحوه برخورد**

۱- بررسی‌های تشخیصی مکرر و زیاد اثر **مخربی** دارند، چرا که بیمار مرتباً فکر می‌کند برای تشخیص علت درد باید آزمایش دیگری بدهد؛ لذا انجام بررسی‌های تشخیصی زیاد، نه‌تنها مفید نیست؛ بلکه باید از آن اجتناب نمود.

۲- پزشک باید ثابت کند که بیمار **مشکل عضوی ندارد** ولی باید بداند که درد بیمار **واقعی** می‌باشد و **تمارض نمی‌کند**.

۳- **افسردگی** می‌تواند نتیجه درد باشد ولی علت آن نیست.

■ **سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS):** یک سندرم **بسیار شایع** بوده که علت ۵۰-۴۰٪ از مراجعین به متخصصین گوارش را تشکیل می‌دهد. درد آن در **ربع تحتانی شکم (چپ یا راست)** ایجاد شده اگرچه ممکن است در هر نقطه‌ای از شکم وجود داشته یا منتشر باشد. **اتساع شکم، نفخ و اختلال در اجابت مزاج** از سایر علائم این سندرم می‌باشند.

● **انواع**

۱- **IBS با غلبه یبوست (IBS-C):** با درد شکم به همراه یبوست تظاهر می‌یابد.

۲- **IBS با غلبه اسهال (IBS-D):** با درد شکم به همراه اسهال مشخص می‌شود.

۳- **IBS نوع Mixed:** با درد شکم، اسهال و یبوست تظاهر پیدا می‌کند.

● **علائم به ضرر IBS:** علائم و یافته‌هایی که به ضرر تشخیص IBS هستند، عبارتند از: **۱- کاهش وزن، ۲- آنمی، ۳- استئاتوره (اسهال چرب)، ۴- علائم شبانه، ۵- شروع علائم پس از ۵۰ سالگی**

● **معیارهای ROME:** معیارهای ROME برای تشخیص IBS به کار برده می‌شوند. این معیارها عبارتند از:

۱- درد شکم همراه با تغییر در اجابت مزاج
۲- تسکین درد شکم با دفع مدفوع
۳- درد شکم همراه با نفخ و اتساع شکم

■ **نحوه برخورد با درد مزمن شکمی**

۱- باید عوامل اجتماعی از جمله سابقه **آزارهای جنسی و جسمی** بررسی شوند.

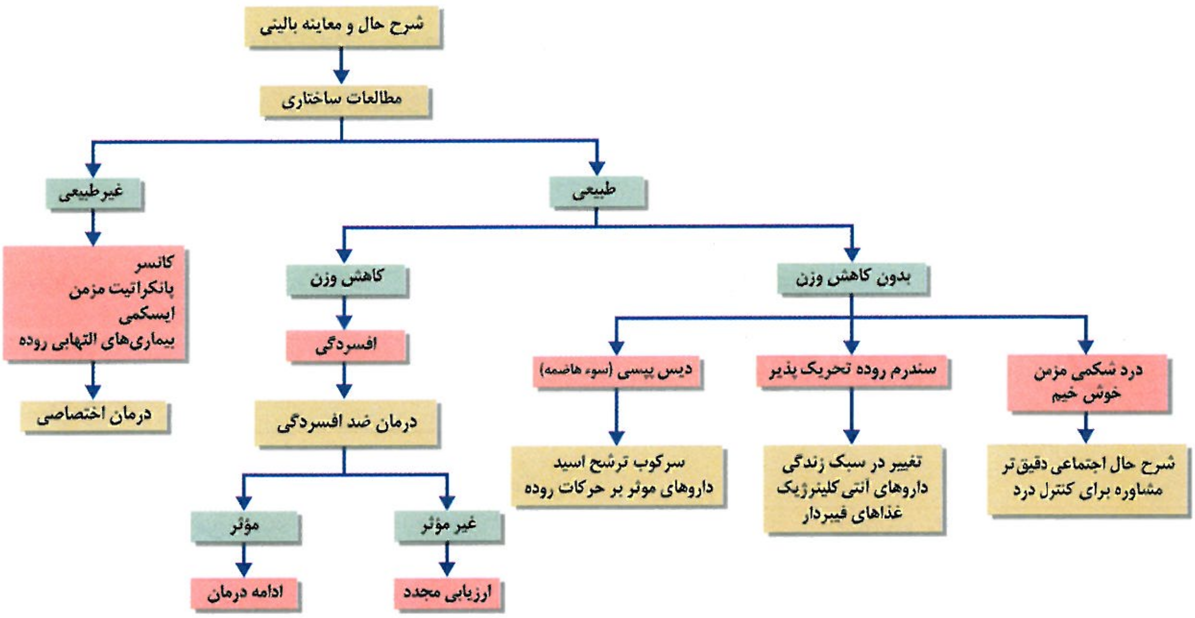
۲- ممکن است لازم به **مشاوره و بررسی روانپزشکی** باشد؛ ولی مجدداً تأکید می‌گردد که نباید بیمار احساس کند که پزشک درد او را واقعی نمی‌داند و فکر می‌کند درد او ذهنی است.

سوءجذب

تعریف

بیشتر مواد غذایی در **طول روده کوچک** جذب می‌شوند. استثناء مهم این مطلب **ویتامین B12** و **کلسترول** بوده که فقط در **ایلئوم ترمینال** جذب می‌شوند.

چربی‌ها و ویتامین‌های محلول در چربی (A، K، E، D) بیشتر در **ژژنوم** جذب می‌شوند. چربی نباید بیشتر از ۳۵٪ از رژیم غذایی را تشکیل دهد چرا که ریسک بیماری‌های قلبی - عروقی، چاقی و بعضی از کانسرها را بالا می‌برد. **۳۵-۲۰٪** رژیم غذایی باید از چربی‌ها، **۶۵-۴۵٪** از کربوهیدرات‌ها و **۳۵-۱۰٪** از پروتئین تأمین شود.



شکل ۱-۱. الگوریتم نحوه برخورد با درد مزمن شکمی

مکانیسم‌های سوءجذب

جذب در ۳ مرحله صورت می‌گیرد، مرحله لومنی، مرحله مخاطی و مرحله انتقال

▣ **مرحله لومنی:** هضم به کمک آنزیم‌های پانکراس به‌ویژه لیپاز، کولیپاز و تریپسین انجام می‌شود، لذا **پانکراتیت مزمن** موجب سوءجذب چربی و پروتئین می‌شود. **کمبود نمک‌های صفراوی** هم موجب سوءجذب چربی می‌شود.

▣ **مرحله مخاطی:** بیماری‌های مخاطی از علل شایع‌تر سوءجذب هستند؛ این اختلالات عبارتند از:

۱- بیماری‌های منتشر روده کوچک مانند بیماری **سیلیاک یا بیماری کرون**

۲- کاهش سطح جذبی روده **پس از رزکسیون** یا **انفارکتوس روده کوچک**

۳- بیماری‌هایی که موجب کاهش جذب مخاطی می‌شوند مثل **کمبود لاکتاز** یا **آبتالیپوپروتئینمی**

▣ **مرحله انتقال:** پس از جذب، مواد غذایی از طریق سیستم وریدی یا لنفی از روده خارج می‌شوند؛ لذا انسداد وریدی مزانتریک، لنفانژکتازی یا انسداد لنفاوی ناشی از بدخیمی یا بیماری‌های انفیلتراتیو مثل بیماری ویپل موجب سوءجذب می‌شود.

! توجه **گاسترکتومی ساب‌توتال** و **جراحی باریاتریک** می‌توانند موجب اختلال در تمام مراحل جذب شوند.

تظاهرات بالینی

علائم بالینی سوءجذب غالباً **غیراختصاصی** هستند. **تغییر عادات اجابت مزاج** (اکثراً **اسهال**) و **کاهش وزن** از علائم اوّلیه می‌باشند. علائم و نشانه‌های ناشی از **کمبود مواد غذایی** در مراحل بعدی ظاهر می‌شوند.

۱- سوءجذب **پروتئین‌ها** موجب **تحلیل‌رفتن عضلات بدن** همراه با **ادم** می‌شود.

۲- سوءجذب **ویتامین (فولات و B12) و آهن** سبب **آنمی و خستگی** می‌شود.

۳- سوءجذب **ویتامین K (طولانی‌شدن PT و INR)** ریسک **خونریزی (اکیموز)** را افزایش می‌دهد.

۴- سوءجذب **چربی‌ها** منجر به مدفوع حجیم و چرب (**استئاتوره**) می‌شود.

۵- سوءجذب **کربوهیدرات** موجب **نفخ، دیستانسیون شکم و اسهال آبکی** می‌شود.

تشخیص

هنگامی که سوءجذب مطرح می‌شود، تست‌های خونی برای اندازه‌گیری **آلبومین، کاروتن، کلسیم، سطح اسیدفولیک و PT** انجام می‌شود. آزمایش‌هایی که از نظر بالینی بیشتر مفید هستند و در تشخیص سوءجذب به کار می‌روند در زیر شرح داده شده‌اند:

▣ **آنالیز چربی مدفوع:** ساده‌ترین روش برای مشخص کردن چربی مدفوع **رنگ‌آمیزی یک قطره از مدفوع با سودان** می‌باشد. حساسیت روش **رنگ‌آمیزی سودان** بر روی اسمیر مدفوع، ۸۰ تا ۹۹٪ بوده اما این روش **ساده و سریع** است. روش **اندازه‌گیری کمی چربی مدفوع**، حساس‌تر است.

● **اندازه‌گیری کمی دفع چربی:** اگر چربی مدفوع **بیشتر از ۷ گرم در روز** باشد به نفع سوءجذب چربی است.

۱- در اغلب مبتلایان به استئاتوره، میزان چربی مدفوع **بیشتر از ۲۰ گرم در روز** است.

۲- وجود **۷ تا ۱۴ گرم چربی در روز** در مدفوع به نفع **سوءجذب چربی** است؛ اما **بیماری‌های اسهالی** نیز می‌توانند موجب دفع این مقدار چربی (بدون سوءجذب) شوند.

۳- روش اندازه‌گیری کمی چربی مدفوع، **سخت و غیراختصاصی** است.

▣ **تست‌های مربوط به عملکرد قسمت برون‌ریز پانکراس:**

آسپیراسیون محتویات دئودنوم بهترین روش عملکرد بخش برون‌ریز پانکراس است، ولیکن بسیار وقت‌گیر و تهاجمی است و فقط در مراکز فوق تخصصی قابل انجام است. سنجش آنزیم‌های مدفوع (**الاستاز مدفوع**) آزمون ساده‌ای بوده که برای تشخیص **نارسایی پانکراس متوسط تا شدید** به کار برده می‌شود.

جدول ۱-۱. موارد استفاده از بیوپسی روده کوچک در سوءجذب

اغلب تشخیصی است	غیرطبیعی بوده اما تشخیصی نیست
● بیماری ویپل	● اسپروی سیلیاک
● آمیلوئیدوز	● اسکلروز سیستمیک
● آنتریت ائوزینوفیلیک	● آنتریت ناشی از رادیاسیون
● لنفانژکتازی	● سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها
● لنفوم اولیه روده	● اسپروی تروپیکال
● ژیاردیا	● بیماری کرون
● آبتالیپوپروتئینمی	
● آگاما گلوبولینمی	
● ماستوسیتوز	

نکته‌ای بسیار مهم **کلسیفیکاسیون پانکراس** در CT-Scan یا عکس ساده شکم دلالت بر **پانکراتیت مزمن** دارد.

▣ **بیوپسی روده کوچک:** بیوپسی از مخاط روده کوچک یک تست تشخیصی کلیدی برای بیماری‌هایی است که فاز سلولی جذب را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بیوپسی روده کوچک در بعضی موارد تشخیصی و در موارد دیگر پیشنهاد کننده احتمال تشخیص است (**جدول ۱-۱**).

▣ **یافته‌های تصویربرداری**

۱- الگوی باریمی اختصاصی در سیلیاک شامل **قوس‌های روده با دیواره نازک و متسع (Thin Wall)** می‌باشد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

۲- آندوسکوپی کپسولی یک روش غیرتهاجمی برای مشاهده مستقیم مخاط روده کوچک است. البته در بیماران مشکوک به **تنگی** به علت ریسک گیرافتادن کپسول باید از آندوسکوپی کپسولی اجتناب نمود.

▣ **تست D-گزیلوز:** D-گزیلوز یک مونوساکارید ۵ کربنی بوده که از مخاط روده به طریق انتشار غیرفعال عبور می‌کند. در این تست بیمار ۲۵ گرم دی‌گزیلوز مصرف نموده و ادرار ۵ ساعت بعد جمع‌آوری می‌شود. در افراد طبیعی بیشتر از ۴/۵ گرم D-گزیلوز (مساوی یا بیشتر از ۲۰٪ مقدار خورده شده) در ادرار ۵ ساعته وجود دارد. تست D-گزیلوز، **عملکرد جذبی و سطح جذب مخاطی** را مشخص می‌کند و نشان‌دهنده **جذب مخاطی** است (**شکل ۲-۱**).

نکته در صورت وجود **رشد بیش از حد باکتری‌ها**، این تست می‌تواند غیرطبیعی شود (**سوءجذب کاذب**) اما ممکن است بعد از درمان با آنتی‌بیوتیک **طبیعی** گردد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

● **مثبت کاذب:** در شرایط زیر آزمایش D-گزیلوز ممکن است مثبت کاذب شود (**۱۰۰٪ امتحانی**):

۱- اختلال در عملکرد دفعی کلیه

۲- ادم شدید محیطی

۳- آسیت

۴- گاستروپارزی

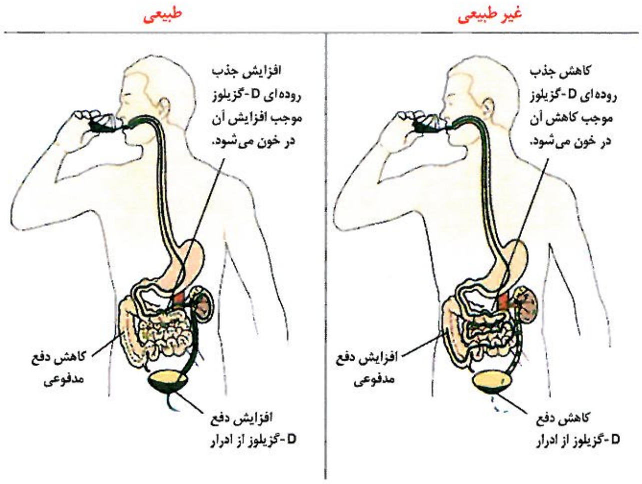
۵- مصرف آسپیرین، ایندومتاسین، نئومایسین و گلیپیزاید

▣ **جذب ویتامین B12:** جذب ویتامین B12 شامل مراحل زیر است:

۱- اتصال ویتامین B12 به **پروتئین R بزاق**

۲- هیدرولیز پروتئین R در اثر پروتئاز پانکراس در دئودنوم و اتصال **فاکتور داخلی** به ویتامین B12. فاکتور داخلی توسط **سلول‌های پاریتال معده** ترشح می‌شود و در **دئودنوم** به ویتامین B12 متصل می‌گردد.

۳- جذب کمپلکس ویتامین B12- فاکتور داخلی توسط رسپتورهای اختصاصی در **ایلئوم ترمینال**



شکل ۲-۱. تست D-گزیلوز

نکته عدم وجود فاکتور داخلی (آنمی پرنیشیوز، رزکسیون معده)، نارسایی پانکراس، رشد بیش از حد باکتری‌ها و رزکسیون ایلئوم یا بیماری کرون موجب **سوءجذب ویتامین B12** می‌شوند.

▣ **تست شیلینگ:** تست شیلینگ (با استفاده از ویتامین B12 نشاندار با مواد رادیواکتیو به عنوان مارکر) برای شناسایی علل کمبود ویتامین B12 به کار می‌رود و چندین مرحله دارد:

● **مرحله اوّل:** در این مرحله بعد از تزریق یک آمپول **۱۰۰۰ میکروگرمی ویتامین B12 غیرنشاندار (جهت اشباع ذخیره کبدی)**، بیمار ۰/۵ میکروگرم ویتامین B12 نشاندار با مواد رادیواکتیو را می‌خورد و سپس ادرار وی برای بررسی فعالیت رادیواکتیو جمع‌آوری می‌شود. کمبود ماده رادیواکتیو در ادرار، سوءجذب ویتامین B12 را مطرح می‌کند.

● **مرحله دوّم:** چنانچه در مرحله اوّل سوءجذب تشخیص داده شود، در این مرحله آزمایش با خوردن **ویتامین B12 همراه با فاکتور داخلی** تکرار می‌شود. اگر پس از انجام مرحله دوّم تست شیلینگ، دفع ادراری ماده نشاندار رادیواکتیو اصلاح شود، بیمار مبتلا به **آنمی پرنیشیوز** است.

● **مرحله سوّم:** اگر پس از انجام مرحله دوّم، سوءجذب همچنان باقی بماند، برای بیمار یک دوره کوتاه **آنتی‌بیوتیک خوراکی** تجویز شده و تست تکرار می‌گردد. اصلاح میزان دفع ماده نشاندار در ادرار، **رشد بیش از حد باکتری‌ها** را ثابت می‌کند.

● **مرحله چهارم:** اگر نتیجه تست کماکان غیرطبیعی بماند، آنزیم‌های پانکراسی خوراکی تجویز شده و تست تکرار می‌گردد؛ اصلاح سوءجذب حاکی از **نارسایی پانکراس** است.

۵- در نهایت در صورت شکست تمام این مداخلات، **بیماری ایلئوم** یا **فقدان پروتئین ترانس کوبالامین** با سایر تست‌های تشخیصی (از جمله **سنجش آنتی‌بادی علیه فاکتور داخلی** یا بررسی **عفونت H.pylori**) معلوم می‌شود.

▣ **تست‌های تنفسی:** این آزمایش بر اساس اندازه‌گیری **گازهای تنفسی** از قبیل هیدروژن، متان و CO2 (ناشی از اثر باکتری‌ها بر روی مواد موجود در دستگاه GI) می‌باشد.

۱- هیدروژن هوای بازدمی در بیماران مبتلا به **کمبود دی‌ساکاریدازو** همچنین مبتلایان به **رشد بیش از حد باکتری‌ها** پس از مصرف کربوهیدرات‌های خاص (لاکتوز) افزایش می‌یابد (**شکل ۳-۱**).



شکل ۳-۱. تست هیدروژن تنفسی

۲- اندازه‌گیری کربن رادیواکتیو (کربن ۱۴) در CO2 هوای بازدمی در بررسی **سوءجذب چربی‌ها، اسیدهای صفراوی و رشد بیش از حد باکتری‌ها** (**^{14}C-xylose**) به کار برده می‌شود.

مثال **در کدامیک از اختلالات سوءجذب زیر، بیوپسی روده کوچک تشخیصی است؟** *(پرانترنی - شهریور ۱۴۰۱)*

الف) اسکلروز سیستمیک
ب) بیماری کرون
ج) بیماری سیلیاک
د) آنتریت ائوزینوفیلیک

الف ب ج د

چگونگی برخورد با بیمار مشکوک به سوءجذب

۱- بهترین و دقیق‌ترین تست برای سوءجذب چربی، **آنالیز ۷۲ ساعته چربی مدفوع** است؛ از آنجایی که این تست سخت و دشوار است، تست جایگزین برای بررسی استئاتوره، **انجام کیفی آنالیز وجود چربی در مدفوع (رنگ‌آمیزی سودان) و سنجش کاروتن سرم** است (**شکل ۴-۱**).

۲- در صورت طبیعی بودن میزان چربی مدفوع، ممکن است اختلال سوءجذب بیمار منحصر به یک **کربوهیدرات** خاص باشد که اگر علائم اوّلیه شامل **کرامپ، نفخ و اسهال** باشد باید به آن توجه کرد. شایع‌ترین نوع سوءجذب کربوهیدرات، **عدم تحمل لاکتوز** بوده که تست‌های اختصاصی شامل **تست تحمل لاکتوز خوراکی و اندازه‌گیری هیدروژن در هوای بازدمی (حساس‌تر و اختصاصی‌تر)** است.

یادآوری اندازه‌گیری **هیدروژن در هوای بازدمی**، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست جهت **عدم تحمل لاکتوز** است.

۳- وجود **شکاف اسمزی (Osmotic Gap)** در آب مدفوع بیشتر به نفع **علت غذایی (تا ترشحی)** اسهال مرتبط با **اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه یا کربوهیدرات‌های هضم نشده** می‌باشد. شکاف اسمزی با فرمول زیر محاسبه می‌شود:

شکاف اسمزی (OG) = اسمولالیته پلاسما - ۲(Na^+ + K^+ مدفوع)

نکته مهم آدنوم ویلوس کولون جزء علل **اسهال ترشحی** است.

۴- بعد از تشخیص سوءجذب چربی (**بیشتر از ۷ گرم در ۲۴ ساعت یا مثبت شدن تست کیفی چربی مدفوع و کاهش کاروتن سرم**) باید **تست جذب - ترشح D-گزیلوز** انجام شود. در صورت طبیعی بودن تست D-گزیلوز، بیماری مخاطی منتشر غیرمحتمل بوده و سوءهضم (Maldigestion) به علت **نقص آنزیم‌های پانکراس یا اسیدهای صفراوی** مطرح می‌شود. سابقه مصرف زیاد الکل یا حملات قبلی پانکراتیت، به نفع پانکراتیت مزمن است. در صورت شک به بیماری پانکراس باید **CT-Scan** انجام شود.

۵- در صورت غیرطبیعی بودن دفع ادراری D-گزیلوز ممکن است **تست هیدروژن هوای بازدمی** را برای تشخیص **رشد بیش از حد باکتری‌ها** انجام داد. اگر رشد بیش از حد باکتری‌ها وجود نداشت، باید **بیوپسی از مخاط** گرفته شود (**جدول ۱-۱**). همچنین در برخی موارد، **بررسی‌های رادیولوژیک روده کوچک با باریوم** ممکن است مفید باشد.

۶- اگر همچنان تشخیص نامشخص باشد، باید **انگل‌ها** مانند عفونت روده کوچک با **ژیاردیا لامبلیا** یا **آسکاریازیس** مجرای پانکراسی (شایع‌تر در کشورهای توسعه نیافته) مورد توجه قرار گیرند که نیازمند **آزمایش دقیق مدفوع** از نظر تخم انگل، خود انگل یا بررسی‌های آنتی‌ژنی مدفوع می‌باشد.

۷- گاهی **یک دوره درمان آزمایشی (در موارد درمان‌پذیر)** شامل رژیم غذایی بدون گلوتن جهت بیماری سیلیاک، تجویز آنزیم‌های پانکراس برای نارسایی برون‌ریز پانکراس، مترونیدازول برای عفونت ژیاردیا لامبلیا یا آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در موارد شک به رشد بیش از حد باکتری‌ها صورت می‌گیرد.

مثال **بیماری با سابقه سه ماه اسهال، کاهش وزن و آنمی فقرآهن مراجعه نموده است. سابقه جراحی شکم و درد شکم ندارد. سابقه مصرف الکل را نمی‌دهد. در بررسی مدفوع، دفع چربی بیشتر از حد نرمال گزارش شده است. عکس ساده و CT-Scan شکم نرمال بوده است. تست D-Xylose غیرطبیعی است. بهترین اقدام بعدی کدام است؟** *(پرانترنی - شهریور ۹۱)*

الف) حذف گلوتن از رژیم غذایی
ب) انجام تست تنفسی هیدروژن
ج) تجویز آنزیم‌های پانکراس
د) انجام ERCP

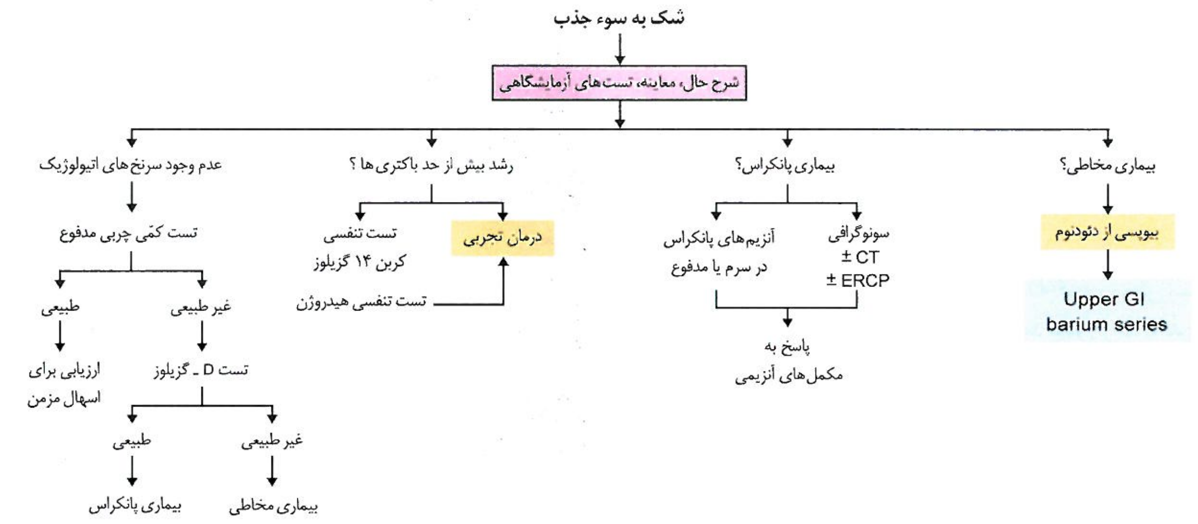
الف ب ج د

مثال **دانش‌آموز ۱۷ ساله به علت اسهال و نفخ شکم و آنمی میکروسیتیک از ۶ ماه قبل مراجعه کرده است. در آزمایش مدفوع RBC، WBC و قطرات چربی دیده نشده است. ولی دفع D-Xylose کاهش یافته است. یک دوره درمان آنتی‌بیوتیکی موثر نبوده است. قدم بعدی در این بیمار کدام است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) چک الاستاز مدفوع
ب) آسپیراسیون دئودنوم جهت کشت
ج) چک Anti tTG و بیوپسی روده کوچک
د) CT-Scan پانکراس با کنتراست وریدی و خوراکی

توضیح: در Case مورد نظر سؤال تست D-Xylose مثبت است، لذا یک **بیماری مخاطی** وجود دارد، از طرفی درمان آنتی‌بیوتیکی موثر نبوده است، بنابراین بیمار دچار رشد بیش از حد باکتری نمی‌باشد، به همین دلیل باید برای Rule out **بیماری سیلیاک**، تست Anti-tTG و بیوپسی روده کوچک انجام شود.

الف ب ج د



شکل ۴-۱. نحوه برخورد با بیمار مشکوک به سوءجذب (۱۰۰٪ امتحانی)

اسپروی سیلیاک (اسپروی غیرگرمسیری، انتروپاتی ناشی از حساسیت به گلوتن)

▣ **تعریف و پاتوژنز:** ویژگی کاراکتریستیک بیماری سیلیاک، **آسیب مخاط روده** است که به علت تخریب **ایمنولوژیک** توسط **گلوتن** در کسانی که از لحاظ **ژنتیکی** مستعد آن هستند، بوجود می‌آید. در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی، مصرف **گلوتن** (در **گندم** [دارای گلیادین]، **جو و چاودار** یافت می‌شود) منجر به آغاز **پاسخ ایمنی سلولی** می‌شود که در نهایت موجب **تخریب مخاط روده** (به ویژه در **پروگزیمال روده**) می‌شود.

▣ **اپیدمیولوژی**

۱- شیوع سیلیاک در کشورهای غربی حدود ۱٪ بوده و در سال‌های اخیر در حال افزایش است.

۲- همبستگی بیماری سیلیاک در دوقلوهای منوزیگوت، **۸۰٪** و در دوقلوهای دی‌زیگوت، **۲۰٪** می‌باشد.

۳- شیوع سیلیاک در **بستگان بیمار** حدود **۱۰٪** است.

۴- سیلیاک با **HLA-DQ8** و **HLA-DQ2** (**آنتی‌ژن کلاس HLA II**) ارتباط قویی دارد.

نکته **آنزیم ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG)**، ممکن است نقش اتوآنتی‌ژن را در اسپروی سیلیاک ایفاء کند (**۱۰۰٪ امتحانی**).

▣ **علائم بالینی:** سیلیاک می‌تواند با علائم **سوءجذب** تظاهر یابد. سیلیاک ممکن است به صورت **تظاهرات آتیپیک و غیراختصاصی گوارشی** (مانند: نفخ، اسهال مزمن با یا بدون استئاتوره، دفع گاز زیاد، عدم تحمل لاکتوز یا کمبودهای یک Micronutrient مانند **آنمی فقرآهن**) و یا **علائم غیرگوارشی** (مانند: افسردگی، خستگی، درد مفاصل، استئوپروز و استئومالاسی) تظاهر پیدا کند (**شکل ۵-۱**).

▣ **بیماری‌های همراه (۱۰۰٪ امتحانی):** بیماری سیلیاک ممکن است با بیماری‌های زیر همراهی داشته باشد:

۱- درماتیت هرپتی‌فورم

۲- دیابت نوع I

۳- بیماری‌های اتوایمیون تیروئید

۴- کمبود انتخابی IgA

▣ **تشخیص**

● **آندوسکوپی و بیوپسی:** آندوسکوپی فیبروأپتیک یا کپسولی ممکن است یافته‌های تیپیک **پرزهای پهن و صاف** را نشان دهند. به کمک آندوسکوپی فیبروأپتیک می‌توان بیوپسی هم تهیه نمود. بهترین تست جهت تشخیص قطعی سیلیاک، **بیوپسی روده** است. تغییرات پاتولوژیک در نمونه بیوپسی روده به صورت طیفی از **شکل طبیعی پرزها همراه با افزایش پلاسماسل‌ها و لنفوسیت‌های مخاطی (ضایعه اینفلتراتیو) تا آتروفی نسبی یا کامل پرزها** مشاهده می‌گردند (**شکل ۶-۱**).

● **پاسخ بالینی به رژیم غذایی فاقد گلوتن:** پاسخ بالینی به رژیم غذایی فاقد گلوتن تشخیص سیلیاک را **قطعی** می‌کند و در افراد بالغ نیازی به تکرار بیوپسی جهت تائید بهبودی بافتی نیست (**۱۰۰٪ امتحانی**).

● **تست‌های سرولوژیک**

۱- تست‌های سرولوژیک مثل **آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلیادین، آنتی‌اندومیزیال، آنتی رتیکولین و IgA ترانس گلوتامیناز بافتی (Anti tTG) جهت غربالگری بیماران با علائم آتیپیک یا بستگان بدون علامت بیماران** مفید هستند.

۲- از آنجایی که آنزیم ترانس‌گلوتامیناز بافتی (tTG) نقش اتوآنتی‌ژن را در اسپروی سیلیاک ایفاء می‌کند، لذا سنجش **Anti-tTG** نقش مهمی در تشخیص سیلیاک دارد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

● **تعیین ژنوتیپ HLA:** تعیین ژنوتیپ HLA دارای ارزش **پیش‌بینی‌کننده منفی (NPV)** بالایی است، اما ارزش پیش‌بینی‌کننده مثبت (PPV) آن کم بوده و انجام آن به صورت روتین توصیه نمی‌شود.

● **تصویربرداری با باریوم:** الگوی باریومی اختصاصی در سیلیاک شامل **قوس‌های روده با دیواره نازک و متسع (Thin Wall)** مطرح‌کننده سیلیاک می‌باشد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

▣ **درمان:** تنها درمان بیماری سیلیاک رعایت جدی **رژیم غذایی بدون گلوتن برای تمام عمر** است. مکمل‌های غذایی (به ویژه **آهن، ویتامین‌ها و کلسیم**) برای اصلاح کمبودها باید مصرف شوند. **پاسخ بالینی** به درمان ممکن است طی **چند هفته** مشاهده شود.



شکل ۵-۱. سوءجذب در بیماری سیلیاک ممکن است چندین سال بدون علامت باقی بماند. سیلیاک در این خانم در ۳۲ سالگی تشخیص داده شد. وزن این خانم از سایر اعضاء خانواده‌اش کمتر بود که حاکی از سوءجذب از ابتدای کودکی می‌باشد. در هنگام تشخیص وزن ایشان ۴۸kg بود و از استئاتوره و آنمی رنج می‌برد.

▣ پیگیری

۱- در بیماران Stable که به رژیم فاقد گلوتن پاسخ بالینی داده‌اند، پیگیری با **تست‌های سرولوژیک، ۳ تا ۶ ماه** بعد از آغاز درمان در **سال اوّل** و سپس **سالیانه** ضرورت دارد.

۲- در بیمارانی که تست‌های سرولوژی منفی **(سرونگاتیو)** بوده یا علیرغم رعایت رژیم غذایی همچنان **علامت‌دار** هستند، **تکرار بیوپسی** توصیه می‌شود.

▣ پیش‌آگهی: پیش‌آگهی درازمدت با رعایت رژیم غذایی **عالی** است؛ اما ممکن است افزایش اندکی در بروز **بدخیمی‌ها** به خصوص **لنفوم** مشاهده شود.

▣ بیماری سیلیاک مقاوم به درمان

● **تعریف:** اگر علائم بیماری سیلیاک علیرغم رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن به مدت **۱۲ ماه** باقی بماند، به آن **بیماری سیلیاک مقاوم (RCD)** گفته می‌شود.

● **اتیولوژی**

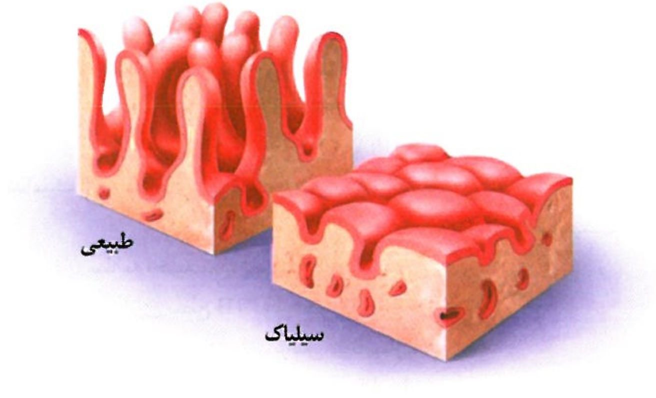
۱- علت اغلب موارد مقاوم به درمان سیلیاک **عدم رعایت کامل رژیم غذایی بدون گلوتن** است.

۲- وجود سایر بیماری‌ها از جمله **بیماری‌های التهابی روده، کولیت میکروسکوپی، عدم تحمل لاکتوز، نارسایی پانکراس و ژژونیت اولسراتیو** می‌توانند موجب مقاومت بیماری سیلیاک به درمان شوند.

● **انواع**

۱- **RCD نوع ۱:** با لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال طبیعی و رسپتورها **پلی‌کلونال** سلول‌های T مشخص می‌شود. پیش‌آگهی این نوع، **خوب** بوده و بقاء ۵ ساله بیماران ۸۰٪ است.

۲- **RCD نوع ۲:** با لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال غیرطبیعی و رسپتورهای **منوکلونال** سلول‌های T مشخص می‌شود. پیش‌آگهی این نوع، **ضعیف‌تر** بوده و مرگ‌ومیر ۵ ساله آن حدود ۵۰٪ است. RCD نوع ۲ ارتباط زیادی با **ژژونیت اولسراتیو** و **لنفوم سلول T مرتبط با انتروپاتی (EATL)** دارد.



شکل ۶-۱. نمای میکروسکوپیک بیوپسی ژژنوم در حالت طبیعی و بیماری سیلیاک. در حالت طبیعی، پرزهای ژژنوم برجسته بوده در حالی که در بیماری سیلیاک پرزها پهن و صاف هستند.

● **تشخیص:** **MR انتروگرافی، CT انتروگرافی، آندوسکوپی با کپسول** و **انتروسکوپی** در تشخیص کمک‌کننده هستند، **PET-Scan** به تشخیص بدخیمی‌های همراه کمک می‌کند.

● **درمان:** داروهایی که برای **RCD نوع ۲** استفاده می‌شوند، عبارتند از: **آزاتیوپرین، استروئیدها، متوترکسات، سیکلوسپورین، Alemtuzumab، کلادریبین** یا **فلودارابین** با یا بدون **پیوند سلول‌های بنیادی اتولوگ**

مثال در بررسی بیماری که با اسهال مزمن و کاهش وزن مراجعه نموده است، مدفوع ۲۴ ساعته حاوی ۱۰ گرم چربی بوده است. در مرحله بعدی تست دی-گزیلوز انجام شده که غیرطبیعی بوده است، در بررسی رادیولوژیک روده باریک Thin Wall و لوپ‌های روده متسع بوده‌اند. تشخیص احتمالی کدام است؟

(پرانترنی - شهریور ۸۵)

الف) نارسایی مزمن پانکراس　　ب) سیلیاک

ج) کمبود لاکتاز　　د) کمبود نمک‌های صفراوی

الف ب ج د

مثال بیمار خانم ۳۴ ساله با اسهال گاهگاهی از ۶ ماه پیش، مراجعه نموده است؛ در آزمایشات آنمی فقرآهن دارد در معاینه ضایعات پاپولووزیکولر در ناحیه آرنج دارد. کدام تشخیص بیشتر مطرح می‌باشد؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) ویپل　　ب) کرون

ج) سیلیاک　　د) اسپرو تروپیکال

الف ب ج د

مثال خانم ۲۱ ساله با لاغری، اسهال مزمن و رنگ پریدگی مراجعه نموده است. در بررسی‌های انجام شده، بیمار آنمی فقرآهن و استئومالاسی دارد. آزمایش مدفوع نرمال است. مناسب‌ترین اقدام تشخیصی کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) الکتروفورز پروتئین‌های سرم　　ب) کلونوسکوپی

ج) آنتی‌بادی اندومیزیال　　د) CT-Scan شکم و لگن

الف ب ج د

مثال خانم ۲۳ ساله با سابقه دیابت نوع ۱ از ده سال قبل، با شکایت نفخ شکم و اسهال در ۶ ماه اخیر مراجعه کرده است. کاهش وزن را نیز ذکر می‌کند. آزمایشات وی به شرح زیر است:

Ca=7.9mg/dl, P=2.8mg/dl, Albumin=2.9gr/dl

Hb=10.3gr/dl, MCV=72, HbA1C=8.2٪

کدامیک از بررسی‌های زیر کمک بیشتری به تشخیص می‌کند؟

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۷)

الف) مطالعه تخلیه معده با سینتی‌گرافی هسته‌ای

ب) اندازه‌گیری سطح PTH و ویتامین D

ج) اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی

د) تست تنفسی به دنبال مصرف غذای نشان‌دار

الف ب **ج** د

مثال آقای ۳۵ ساله‌ای با شکایت از مدفوع آبکی از حدود ۶ ماه گذشته به درمانگاه مراجعه کرده است. برای ایشان آندوسکوپی فوقانی انجام شده که در نمونه‌برداری از بخش دوم دئودنوم پاتولوژیست تشخیص به نفع بیماری سیلیاک را گزارش کرده است. اقدام صحیح بعدی کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) رژیم فاقد گلوتن و بیوپسی مجدد از دئودنوم

ب) انجام کولونوسکوپی

ج) عکس‌برداری از روده کوچک با ماده حاجب

د) رژیم فاقد گلوتن و پیگیری علائم بالینی بیمار

الف ب ج **د**

سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها



پاتوژنز: رشد بیش از حد باکتری‌ها با مکانیسم‌های زیر می‌تواند موجب سوءجذب و اسهال شود:

۱- دکنژوگاسیون نمک‌های صفراوی که سبب سوءجذب چربی‌ها می‌شود.

۲- ضایعات موضعی آنتروسیت‌ها در سطح مخاط روده

۳- استفاده از مواد غذایی (مانند مصرف ویتامین B12 توسط گرم منفی‌ها یا کرم ماهی دیفیلوبوتریوم لاتوم)

۴- ترشح آب و الکترولیت توسط محصولات ناشی از متابولیسم باکتری‌ها

بیماری‌های مرتبط با رشد بیش از حد باکتری‌ها: مهمترین عوامل در حفظ استریلیسیته نسبی دستگاه گوارش، **اسید معده، حرکات پریستالتیسم و IgA** هستند. اختلالات زیر با رشد بیش از حد باکتری‌ها ارتباط دارند، اما به ندرت موجب استئاتوره بالینی می‌شوند.

۱- استاز دستگاه گوارش: اختلالاتی که موجب استاز در دستگاه گوارش می‌شوند به دو گروه زیر تقسیم می‌گردند:

الف) اختلالات حرکتی: اسکلرودرمی، آمیلوئیدوز و دیابت

ب) اختلالات آناتومیک: قوس‌های کور، انسداد و دیورتیکولوز ژژنوم

۲- آکلریدی: گاستریت آتروفیک، درمان جراحی زخم پپتیک و سرکوب ترشح اسید هیدروکلریک با دارو

۳- نارسایی پانکراس

۴- نقص ایمنی: هیپوگاما گلوبولینمی

توجه در مبتلایان به **پانکراتیت مزمن** و **دیابت** که دارای سطح **روی پائین** بوده و **اوپیوئید** مصرف می‌کنند، در صورتی که دچار **کاهش وزن** ادامه‌دار شوند یا علیرغم جایگزینی آنزیم‌های پانکراسی، **استئاتوره** تداوم داشته باشد، باید به سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها مشکوک شد.

تشخیص

۱- کشت مستقیم مایع آسپیره شده از ژژنوم، **قطعی‌ترین تست تشخیصی** است (اما تهاجمی و ناراحت کننده است).

۲- تست تنفسی C-Xylose[14] آزمونی دقیق و حساس است؛ هرچند **تست تنفسی هیدروژن بعد از خوردن گلوکز** حساسیت و اختصاصیت **کمتری** دارد ولیکن ساده‌تر است.

۳- سنجش **متان** همراه با تست تنفسی هیدروژن می‌تواند به تشخیص بیمارانی که در آنها از تخمیر کربوهیدرات، گاز متان تولید می‌شود، کمک کند.

۴- به جای انجام آزمون‌های تشخیصی می‌توان **یک دوره درمان تجربی (Empiric) با آنتی‌بیوتیک** انجام داد (**بسیار مهم**).

۵- اگر در یک بیمار **کوبالامین سرم کاهش و فولات سرم افزایش یافته باشد**، سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها مطرح می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

درمان: **درمان اختصاصی** در بعضی موارد مانند رفع انسداد توسط جراحی کاربرد دارد. **آنتی‌بیوتیک‌های** مؤثر بر **ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی روده‌ای** در درمان نقش دارند. دوره آنتی‌بیوتیک‌تراپی شامل یک دوره **۷ تا ۱۰ روزه** یا در بعضی بیماران **درمان متناوب (یک هفته در هر ۴ هفته)** یا حتی **درمان مداوم** است. **ریفاکسیمین، آموکسی‌سیلین کلاوولونات، کینولون، مترونیدازول به همراه یک سفالوسپورین یا تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول** آنتی‌بیوتیک‌های مؤثری هستند.

مثال **کدامیک از بیماری‌های زیر با رشد بیش از حد باکتری‌ها (Bacterial Overgrowth) در روده همراهی ندارد؟**

(پرانترنی شهریور ۹۸ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) دیابت قندی ب) سیلیاک

ج) دیورتیکولوز ژژنوم د) اسکلرودرمی

الف **ب** ج د

مثال خانم ۳۵ ساله که به علت چاقی، تحت عمل جراحی بای‌پس ژژنوایلئال قرار گرفته است، به علت نفخ و اسهال از ۶ ماه قبل مراجعه کرده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

$WBC = 6000/mm^3$

Hb = 9 g/dl

Ferritin = 64 µg/L

Serum cobalamin = 50 pg/ml (279-996 pg/ml)

Serum folate = 80 ng/ml (5.4-18 ng/ml)

$Platelet=170000/mm^3$

کدام تشخیص برای بیمار بیشتر مطرح است؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۱)*

الف) بیماری سیلیاک ب) رشد بیش از حد باکتری

ج) سندرم حساسیت به شیر د) بیماری التهابی روده

الف **ب** ج د

درمان ایجادکننده سوءجذب



اندیکاسیون‌ها: در مبتلایان به **بیماری‌های قلبی** و **چاقی** می‌توان جهت کاهش چربی و BMI، سوءجذب عمدی ایجاد نمود.

درمان دارویی: داروهایی که به این منظور به کار می‌روند، عبارتند از:

۱- رزین‌های متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی مانند کلستیرامین و کلستیپول

۲- مهارکننده‌های لیپاز مانند Orlistat و Ezetimibe

▣ **جراحی:** درمان جراحی شامل برداشتن قسمتی از معده همراه با ایجاد درجاتی از بای‌پس روده باریک موجب کاهش وزن قابل ملاحظه‌ای می‌شود. مکانیسم‌هایی که جراحی موجب کاهش وزن می‌شود، عبارتند از: ۱- سوءجذب، ۲- رسوب مواد غذایی، ۳- احساس سیری. از بین این ۳ مکانیسم سوءجذب کمترین اثر را در کاهش وزن دارد. همچنین سوءجذب چربی بر سوءجذب کربوهیدرات و پروتئین غالب است.

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- آزمایشاتی که در شکم حاد باید انجام شوند، عبارتند از: **CBC.diff، آزمایش ادرار، آمیلاز، لیپاز، بیلی‌روبین و الکترولیت‌ها**

۲- اگر در مبتلایان به درد مزمن شکمی، **بی‌اشتهایی و کاهش وزن** (به‌خصوص در **افراد سالخورده**) وجود داشته باشد، حتماً باید **کانسر** Rule out شود. اگر بدخیمی رد شده و تمام آزمایشات بیمار طبیعی بود، حتماً باید به **افسردگی مزمن** مشکوک شد.

۳- **کلسیفیکاسیون پانکراس** در CT-Scan یا عکس ساده شکم حاکی از **پانکراتیت مزمن** است.

۴- **تست D-گزیلوز** برای بررسی **جذب مخاطی** است. تست D-گزیلوز در بیماری‌های مخاط پروگزیمال روده کوچک به ویژه **سیلیاک** مثبت می‌شود ولی در **پانکراتیت مزمن** و **عدم تحمل لاکتوز**، منفی می‌گردد.

۵- در صورت وجود **رشد بیش از حد باکتری‌ها**، تست D-گزیلوز می‌تواند غیر طبیعی باشد (سوءجذب کاذب)، اما ممکن است بعد از درمان با آنتی‌بیوتیک **طبیعی** شود.

۶- بهترین و دقیق‌ترین تست برای بررسی سوءجذب چربی، **آنالیز ۷۲ ساعته چربی مدفوع** است.

۷- در بررسی سوءجذب اگر هیچ سرنخ اتیولوژیکی وجود نداشته باشد، اوّلین اقدام **تست کمّی چربی مدفوع** است. اگر تست کمّی چربی در مدفوع غیرطبیعی بود، **تست D-گزیلوز** انجام می‌شود. اگر تست D-گزیلوز غیرطبیعی باشد، به نفع **بیماری مخاطی** بوده و اگر تست D-گزیلوز طبیعی باشد به نفع **بیماری پانکراس** است.

۸- علل مثبت کاذب تست D-گزیلوز عبارتند از:
- اختلال در عملکرد دفعی کلیه
- ادم شدید محیطی
- آسیت
- گاستروپارزی
- آسپیرین، ایندومتاسین، نئومایسین و گلیپیزاید

۹- اندازه‌گیری **هیدروژن در هوای بازدمی** حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین آزمون جهت **عدم تحمل لاکتوز** است.

۱۰- افراد مبتلا به **بیماری سیلیاک** در صورت مصرف **گلوتن** که در **گندم، جو و چاودار** وجود دارد، دچار **تخریب مخاط روده** (به‌ویژه در پروگزیمال روده) می‌شوند.

۱۱- **نفخ، اسهال مزمن، آنمی فقر آهن، درد مفاصل، استئوپروز و استئومالاسی** تظاهرات اصلی بیماری سیلیاک هستند.

۱۲- بیماری‌های همراه در بیماری سیلیاک عبارتند از: **دیابت نوع I، درماتیت هرپتی فورم، بیماری‌های اتوایمیون تیروئید و کمبود انتخابی IgA**

۱۳- حساس‌ترین تست سرولوژیک برای تشخیص بیماری سیلیاک، **آنتی‌بادی IgA برعلیه ترانس گلوتامیناز بافتی (Anti-tTG)** است.

۱۴- بهترین تست جهت تشخیص بیماری سیلیاک، **بیوپسی روده** است. در بیوپسی روده این بیماران **انفیلتراسیون پلاسماسل‌ها و لنفوسیت‌ها** مشاهده شده و **پرزهای روده** به صورت نسبی یا کامل **آتروفیه** گردیده‌اند.

۱۵- الگوی باریمی اختصاصی در سیلیاک شامل **قوس‌های روده با دیواره نازک و متسع (Thin Wall)** است.

۱۶- شیوع **لنفوم** در مبتلایان به سیلیاک افزایش می‌یابد.

۱۷- تقریباً تمام مبتلایان به بیماری سیلیاک دارای **HLA-DQ2** یا **HLA-DQ8** هستند. فقدان **HLA-DQ2** یا **HLA-DQ8** در بیماران مشکوک به سیلیاک **ارزش پیشگویی منفی** بالایی دارد. به عبارت دیگر اگر در بیمار مشکوک به سیلیاک، HLA-DQ2 و HLA-DQ8 منفی باشد، بیماری سیلیاک تقریباً Rule out می‌شود.

۱۸- **پاسخ بالینی به رژیم غذایی فاقد گلوتن**، تشخیص بیماری سیلیاک را قطعی کرده و در افراد بالغ نیازی به تکرار بیوپسی جهت تائید بهبودی بافتی نمی‌باشد.

۱۹- در مبتلایان به سیلیاک که به رژیم غذایی بدون گلوتن پاسخ بالینی داده‌اند، پیگیری با **تست‌های سرولوژیک، ۳ تا ۶ ماه** بعد از آغاز درمان در **سال اوّل** و سپس **سالیانه** ضرورت دارد.

۲۰- اگر علائم بیماری سیلیاک علی‌رغم رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن، به مدت **۱۲ ماه** باقی بماند به آن **بیماری سیلیاک مقاوم (RCD)** گفته می‌شود.

۲۱- اگر در یک بیمار کوبالامین سرم کاهش و فولات سرم افزایش یافته باشد، **سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها** مطرح می‌شود.

PLUS
Next Level

نکات مهم

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- نکات مهم در **بیماری سیلیاک** به قرار زیر هستند:
- تقریباً تمام مبتلایان دارای **HLA-DQ2** و **HLA-DQ8** هستند.
- حساس‌ترین تست‌های سرولوژیک آن **آنتی‌بادی IgA علیه ترانس گلوتامیناز بافتی** و **آنتی‌بادی IgA بر علیه گلیادین** است.
- اختصاصی‌ترین تست سرولوژیک آن **آنتی‌بادی آنتی‌اندومیزیال** است.
- مهمترین بیماری‌های همراه با سیلیاک، **درماتیت هرپتی‌فرم** و **لنفوم سلول T** هستند.

۲- در نمای بافت‌شناسی بیماری سیلیاک یافته‌های کاراکتریستیک به قرار زیر هستند:
- آتروفی پرزها (Villous atrophy)
- هیپرپلازی کریپتی
- افزایش لنفوسیت‌های T اینترااپی‌تلیال

۳- در کمبود دی‌ساکاریداز (عدم تحمل لاکتاز) در بیوپسی روده، **نکته قابل‌توجهی وجود ندارد.**

۴- در لام خون محیطی مبتلایان به آبتالیپوپروتئینمی، **گلبول‌های قرمز آکانتوسیتیک (Spur cell)** دیده می‌شود.

۲

اسهال و یبوست

آنالیز آماری سئوالات فصل ۲

درصد سئوالات فصل ۲ در ۲۰ سال اخیر: ۲٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ نوع اسهال براساس نوع غذا مصرفی، ۲ـ اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد با Stool Exam، ۳ـ درمان اسهال، ۴ـ تشخیص انواع اسهال، ۵ـ علل یبوست (جدول مربوطه)، ۶ـ افتراق اسهال ترشحی از اسمزی، ۷ـ پیشگیری از اسهال در مسافران، ۸ـ نحوه برخورد با اسهال مزمن، ۹ـ نحوه برخورد با یبوست (به ویژه اندیکاسیون‌های کولونوسکوپی)، ۱۰ـ کولیت سودومامبرانو

اسهال

■ **تعریف:** به دفع مدفوع **مایع یا شکل نیافته با دفعات زیاد**، اسهال گفته می‌شود. همچنین به وزن مدفوع **بیشتر از ۲۰۰ گرم در روز** اسهال گفته می‌شود.

■ **انواع:** از نظر مدت، اسهال به ۳ دسته تقسیم می‌شود:

- **اسهال حاد:** کمتر از ۲ هفته
- **اسهال پایدار:** ۲ تا ۴ هفته
- **اسهال مزمن:** بیشتر از ۴ هفته

نکته با **شرح حال و معاینه فیزیکی دقیق** می‌توان اسهال کاذب و بی‌اختیاری مدفوع را از اسهال حقیقی افتراق داد.

مثال **بیمار خانم ۲۰ ساله با علائم درد در ناحیه تحتانی راست شکم همراه با حساسیت همان ناحیه، همراه با اسهال از حدود ۶ هفته قبل مراجعه کرده است. با توجه به طبقه بندی زمانی اسهال کدام مورد صحیح است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) اسهال حاد　　ب) اسهال مزمن

ج) اسهال پایدار　　د) اسهال ترشحی

الف **ب** ج د

اسهال حاد

■ **اتیولوژی:** از علل اسهال حاد می‌توان به **عوامل عفونی (معمولاً همراه با تب، استفراغ و درد شکمی)، داروها، اثرات ناشی از مواد غذایی، مصرف سموم و ایسکمی** اشاره کرد. بیش از ۹۰٪ از موارد اسهال حاد دارای **علت عفونی** هستند.

■ **عوامل عفونی:** راه‌های کسب اسهال عفونی شامل **انتقال مدفوعی ـ دهانی**، از طریق **تماس مستقیم فردی** یا به طور شایع‌تر از طریق مصرف **غذا یا آب آلوده** است. گروه‌های در معرض خطر اسهال عفونی، عبارتند از:

- **مسافران:** E. coli انتروتوکسیژنیک یا Enteroaggregative، کامپیلوباکتر، شیگلا، آئروموناس، نوروویروس، کوروناویروس و سالمونلا و با شیوع کمتر ژیاردیا و سیکلوسپورا قادر به ایجاد اسهال در مسافران هستند.

۱- **زندگی در کمپ، پیاده سفر کردن و شنا کردن در مناطق دورافتاده** فرد را مستعد به عفونت با **ژیاردیا** می‌کند.

۲- کسانی که به **روسیه** مخصوصاً شهر **سن پترزبورگ** سفر می‌کنند در معرض **ژیاردیا** هستند. افرادی که به **نپال** مسافرت می‌کنند در معرض **سیکلوسپورا** می‌باشند.

۳- کسانی که با **کشتی‌های تفریحی کروز** سفر می‌کنند مستعد گاستروآنتریت‌های ناشی از **نورو ویروس** هستند.

- **مصرف‌کنندگان غذاهای خاص:** اگر اسهال بلافاصله پس از خوردن غذا در رستوران، مهمانی و پیک‌نیک رخ دهد، براساس نوع غذا می‌توان جرم عامل اسهال را تشخیص داد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- **مصرف مرغ آلوده:** سالمونلا، کامپیلوباکتر و شیگلا

۲- **همبرگر خوب پخته نشده:** E-coli انتروهموراژیک (0157:H7)

۳- **برنج و دیگر غذاهای مجدداً گرم شده:** باسیلوس سرئوس

۴- **مایونز و کرم‌ها (خامه):** استافیلوکوک اورئوس، سالمونلا

۵- **تخم مرغ:** سالمونلا

۶- **غذاهای پخته نشده (خام)، قارچ و لبنیات:** لیستریا

۷- **غذاهای دریایی (به خصوص خوردن خام آنها):** سالمونلا، ویبریو و هپاتیت A

توجه همکاران گرامی یکی از مواردی که همواره مورد توجه سئوالات گوارش بوده است، همین مطالب بالا بوده است که در صورت ایجاد اسهال بعد از خوردن هر یک از مواد غذایی فوق، عامل آن کدامیک از پاتوژن‌های گفته شده است.

- **افراد دارای نقص ایمنی:** افراد با نقص ایمنی اوّلیه (مثل **کمبود IgA، بیماری گرانولوماتوز مزمن و هیپوگاماگلوبولینمی متغیر شایع**) یا ثانویه **(ایدز، پیری، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی)** در ریسک ابتلاء به اسهال هستند.

نکته در مبتلایان به نقص ایمنی، **پاتوژن‌های روده‌ای** معمولی موجب بروز اسهال **شدیدتر و طولانی‌تر** نسبت به افراد طبیعی می‌شوند.

نکته‌ای بسیار مهم مبتلایان به **هموکروماتوز**، مستعد ابتلا به عفونت‌های روده‌ای مهاجم و کشنده **ویبریو** و **یرسینیا** بوده و باید از خوردن **ماهی خام** اجتناب کنند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

جدول ۱-۲. علائم بالینی همراه با اسهال حاد براساس پاتوژن عامل اسهال

پاتوبیولوژی / عامل پاتوژن	دوره کمون	استفراغ	درد شکم	تب	اسهال
▣ **تولیدکننده‌های توکسین**					
● **توکسین از پیش ساخته شده**					
باسیلوس سرئوس، استافیلوکوک اورئوس	۱-۸ ساعت	+۳-۴	+۱-۲	+۰-۱	+۳-۴، آبکی
کلستریدیوم پرفرینژنس	۸-۲۴ ساعت				
● **انتروتوکسین**					
ویبریوکلرا، E-Coli انتروتوکسیژنیک، کلبسیلا پنومونیه، آئوروموناس	۸-۷۲ ساعت	+۲-۴	+۱-۲	+۰-۱	+۳-۴، آبکی
▣ **اتصال به روده (Enteroadherent)**					
Enteropathogenic E-Coli	۱-۸ روز	+۰-۱	+۱-۳	+۰-۲	+۱-۲، آبکی، خمیری
Enteroadherent E-Coli					
ژیاردیا					
کریپتوسپوریدیوم					
کرم‌ها					
▣ **تولیدکننده سیتوتوکسین**					
کلستریدیوم دیفیسیل	۱-۳ روز	+۰-۱	+۳-۴	+۱-۲	+۱-۳، معمولا آبکی، گاهاً خونی
Hemorrhagic E-Coli	۱۲-۷۲ ساعت	+۰-۱	+۳-۴	+۱-۲	+۱-۳، اوّل آبکی بوده ولی به سرعت خونی می‌شود.
▣ **ارگانیسم‌های مهاجم**					
● **التهاب خفیف**					
روتاویروس و نوروویروس	۱-۳ روز	+۱-۳	+۲-۳	+۳-۴	+۱-۳، آبکی
● **التهاب متغیر**					
سالمونلا، کامپیلوباکتر، آئوروموناس، ویبریو پاراهمولیتیکوس، یرسینیا	۱۲ ساعت تا ۱۱ روز	+۰-۳	+۲-۴	+۳-۴	+۱-۴، آبکی یا خونی
● **التهاب شدید**					
شیگلا، Enteroinvasive E-Coli، آنتاموبا هیستولیتیکا	۱۲ ساعت تا ۸ روز	+۰-۱	+۳-۴	+۳-۴	+۱-۲، خونی

● **کودکانی که به مهدکودک می‌روند و اعضای خانواده‌هایشان:** این افراد در معرض خطر عفونت با **شیگلا، ژیاردیا، کریپتوسپوریدیوم و روتاویروس** قرار دارند.

● **افراد مقیم در آسایشگاه‌ها و مراکز نگهداری:** شایع‌ترین عامل اسهال در این افراد **کلستریدیوم دیفیسیل** است **(۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۱-۲).**

نکته‌ای بسیار مهم درکسانی که **سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک هم ندارند،** کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند موجب اسهال شود. در این موارد، افراد کلستریدیوم دیفیسیل را از جامعه کسب می‌کنند.

توجه کلستریدیوم دیفیسیل موجب **کولیت سودومامبرانو** می‌شود. **اسهال** شایع‌ترین علامت عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل است. کلستریدیوم دیفیسیل شایع‌ترین علت اسهال در **بیمارستان‌ها و مراکز نگهداری** است. علت آن مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل **کلیندامایسین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها** می‌باشد. درمان این عارضه به صورت زیر است:

الف) قطع آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی

ب) تجویز وانکومایسین یا مترونیدازول

نکته گاهی اسهال می‌تواند اوّلین علامت عفونت با **لژیونلا** یا **SARS-CoV2** باشد.

▣ فیزیوپاتولوژی

● **توکسین از پیش ساخته‌شده و انتروتوکسین:** سموم از پیش ساخته شده **باسیلوس سرئوس، استافیلوکوک اورئوس و کلستریدیوم پرفرینژنس و همچنین انتروتوکسین وبا و E. coli انتروتوکسیژنیک** قادر به ایجاد اسهال **آبکی شدید یا ترشح بیش از حد از روده کوچک** هستند.

نکته در این موارد، **اسهال همراه با استفراغ شدید با یا بدون تب چند ساعت پس از صرف غذا** رخ می‌دهد.

● **اتصال به روده (Enteroadherent):** E. coli انتروپاتوژنیک و Enteroadherent، ژیاردیا، کریپتوسپوریدیوم و کرم‌ها قادر به ایجاد **اسهال آبکی شدید با ترشح بیش از حد از روده کوچک** هستند.

نکته در این موارد، **استفراغ کمتر، نفخ و کرامپ شکمی شدیدتر و تب بالاتر** است.

● **سیتوتوکسین و تهاجم:** کلستریدیوم دیفیسیل و E. coli انتروهموراژیک با تولید سیتوتوکسین و روتاویروس، نوروواک، سالمونلا، کمپیلوباکتر، یرسینیا، شیگلا، Enteroinvasive E. coli و آمیب با تهاجم به روده سبب ایجاد **تب بالا و درد شدید شکمی** می‌شوند **(جدول ۱-۲).**

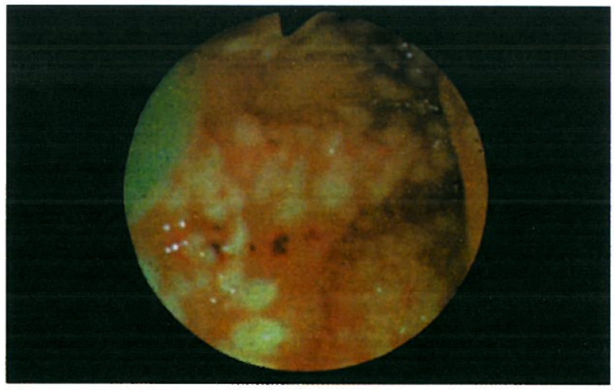
نکته **باکتری‌های مهاجم و آنتاموبا هیستولیتیکا** اغلب موجب **اسهال خونی یا دیسانتری** می‌شوند.

▣ اسهال عفونی همراه با تظاهرات سیستمیک

۱- **یرسینیا** با تهاجم به مخاط **ایلئوم ترمینال و ابتدای کولون** می‌تواند علائم **آپاندیسیت حاد** را تقلید کند و همچنین می‌تواند موجب **تیروئیدیت اتوایمیون، پریکاردیت و گلومرولونفریت** شود.

۲- **آرتریت واکنشی** یا **سندرم رایتر (آرتریت، اُورتریت و کنژنکتیویت)** می‌تواند همراه یا متعاقب اسهال عفونی ناشی از **سالمونلا، کمپیلوباکتر، شیگلا و یرسینیا** رخ دهد.

۳- **E. coli انتروهموراژیک (O157:H7) و شیگلا** می‌توانند موجب **سندرم همولیتیک ـ اورمیک** شوند. **(۱۰۰٪ امتحانی)**



شکل ۱-۲. کولیت سودومامبرانو در مصرف‌کنندگان آنتی‌بیوتیک. عامل این بیماری کلستریدیوم دیفیسیل است.

۴- سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) بعد از عفونت، یکی از عوارض اسهال عفونی می‌باشد.

■ **سایر علل:** سایر علل اسهال حاد، عبارتند از:

۱- شایع‌ترین علت غیرعفونی اسهال حاد **عوارض جانبی داروهاست.** داروها که شایع‌ترین آنها شامل **آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد آریتمی، داروهای ضدفشارخون، NSAIDs، ضدافسردگی‌های خاص، داروهای شیمی‌درمانی، برونکودیلاتورها، آنتی‌اسیدها و مسهل‌ها می‌باشند؛**

۲- کولیت ایسکمیک در افراد بالای ۵۰ سال به صورت درد حاد قسمت تحتانی شکم تظاهر یافته و به دنبال آن اسهال آبکی و سپس خونی ایجاد می‌شود. در کولیت ایسکمیک علی‌رغم درگیری کولون چپ و سیگموئید، **رکتوم** سالم می‌ماند.

۳- مصرف سمومی مانند **حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، آمانیتا، سایر قارچ‌ها، آرسنیک و سموم فرآورده‌های دریایی** می‌توانند موجب اسهال حاد شوند.

۴- دیورتیکولیت

۵- بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

مثال بیماری ۲ ساعت پس از خوردن مقداری برنج دچار تهوع، استفراغ شدید و اسهال آبکی شده است. تب ندارد و شکم کمی دردناک است. محتمل‌ترین علت کدامیک از موارد زیر است؟

(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش - بهمن ۸۳)

الف) آئروموناس　　ب) سالمونلا
ج) باسیلوس سرئوس　　د) Enterotoxigenic E-Coli

الف ب ج د

مثال تمام اعضای یک خانواده، دو ساعت پس از مصرف کیک خامه‌ای دچار استفراغ و اسهال آبکی بدون خون شده اند. محتمل‌ترین علت ایجاد این مشکل چیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) استاف اورئوس　　ب) باسیلوس سرئوس
ج) شیگلا　　د) ویبریو کلرا

الف ب ج د

مثال خانم ۷۰ ساله‌ای با شکایت اسهال آبکی و غیر خونی از ۲ هفته قبل مراجعه کرده است. سابقه فارنژیت در ۴ هفته قبل را می‌دهد که تحت درمان با آموکسی سیلین بوده است. در معاینه دهیدره نیست و علائم حیاتی و معاینه بیمار نرمال است. در آزمایشات انجام شده CBC، BUN و کراتینین نرمال و در آزمایش مدفوع RBC و WBC فراوان گزارش شده است. بهترین درمان این بیمار کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

الف) مترونیدازول　　ب) وانکومایسین وریدی
ج) سیپروفلوکساسین　　د) لوپرامید

الف ب ج د

مثال مرد ۳۰ ساله‌ای به دنبال مسافرت به روسیه دچار اسهال آبکی و نفخ شده است که یک هفته بعد از بازگشت، علایم بیمار بهبود نیافته است. آزمایش مدفوع بیمار از نظر خون منفی است. پاتوژن اصلی در بروز این عارضه کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۶ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) ژیاردیا　　ب) سالمونلا
ج) شیگلا　　د) E-coli

الف ب ج د

مثال آقای ۴۸ ساله با سابقه هموکروماتوز، با تب، فشارخون پائین، اسهال شدید و حال عمومی بد به اورژانس آورده شده است. سابقه مصرف ماهی خام را در هفته قبل دارد، محتمل‌ترین عامل اسهال کدام است؟

(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۱)

الف) یرسینیا　　ب) E-Coli
ج) کمپیلوباکتر　　د) سالمونلا

الف ب ج د

نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال حاد

■ **اسهال حاد:** بیشتر موارد اسهال حاد، **خفیف و خودبه‌خود محدودشونده** بوده و نیازی به انجام اقدامات تشخیصی یا درمان دارویی ندارند. نحوه برخورد با اسهال حاد در شکل ۲-۳ نشان داده شده است.

● **اندیکاسیون‌های ارزیابی حاد:** اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد (بررسی میکروب‌شناسی مدفوع یا Stool Exam)، عبارتند از (۱۰۰٪ امتحانی):

۱- اسهال شدید همراه با دهیدراتاسیون
۲- اسهال خونی آشکار (Gross)
۳- تب مساوی یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد
۴- مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک
۵- اسهال بیش از ۴۸ ساعت بدون بهبودی
۶- بروز موارد جدید اسهال در جامعه
۷- همراهی با درد شدید شکمی در افراد بالای ۵۰ سال
۸- سن بیشتر یا مساوی ۷۰ سال
۹- وجود نقص ایمنی

● **آنتی‌بیوتیک تراپی تجربی:** در بیماران تبدار مبتلا به اسهال نسبتاً شدید در صورت وجود شرایط زیر می‌توان با تجویز تجربی (Empirical) آنتی‌بیوتیک‌ها از ارزیابی‌های تشخیصی صرف‌نظر کرد: **۱-** وجود تعدادی لکوسیت در مدفوع یا افزایش سطح پروتئین‌های لکوسیتی در مدفوع (مثل کلپروتکتین)؛ **۲-** اسهال همراه با خون Gross

نکته اساس تشخیص در اسهال عفونی حاد و شدید بررسی **میکروب‌شناسی مدفوع** است.

▣ **اسهال پایدار (Persistent):** از علل ایجاد اسهال پایدار می‌توان به **ژیاردیا، کلستریدیوم دیفیسیل (به خصوص اگر قبلاً آنتی‌بیوتیک مصرف شده باشد)، آنتاموبا هیستولیتیکا، کریپتوسپوریدیوم و کمپیلوباکتر** اشاره کرد.

نکته شایع‌ترین علت ایجاد اسهال پایدار **ژیاردیا** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **اقدامات تشخیصی:** در صورتی که آزمایش مدفوع کمکی به تشخیص عامل اسهال پایدار نکند، اقدام بعدی شامل انجام **سیگموئیدوسکوپی Flexible همراه با بیوپسی دئودنوم و انجام آندوسکوپی فوقانی همراه با آسپیراسیون محتویات دئودنوم و بیوپسی دئودنوم** می‌باشد.

● **اسهال برینرد (Brainerd):** نوعی اسهال با **شروع ناگهانی** است که حداقل **۴ هفته** ادامه می‌یابد، اگرچه ممکن است **۱ تا ۳ سال** نیز طول بکشد. این اسهال منشأ **عفونی** دارد. در این نوع اسهال ممکن است **التهاب خفیف** در قسمت **دیستال روده کوچک یا پروگزیمال کولون** یافت شود.

▣ **بررسی‌های ساختاری:** اندیکاسیون‌های انجام سیگموئیدسکوپی، کولونوسکوپی یا CT-Scan شکم در بررسی اسهال عبارتند از:

۱- در بیماران مبتلا به اسهال پایدار و بدون ویژگی خاص جهت Rule out **بیماری التهابی روده**

۲- به عنوان Approach اوّلیه در بیماران مشکوک به **اسهال حاد غیرعفونی** به علت **کولیت ایسکمیک، دیورتیکولیت یا انسداد نسبی روده**

مثال **در کدامیک از موارد زیر، درمان اسهال حاد احتیاج به ارزیابی خاصی نداشته و بیمار را صرفاً با تجویز مایعات خوراکی باید پیگیری کنید؟**
(پرانترنی میان دوره ـ خرداد ۱۴۰۰)

الف) آقای ۴۵ ساله با اسهال از روز گذشته و تب ۳۸ درجه

ب) خانم ۶۰ ساله با اسهال از ۲ روز گذشته و درد شکم

ج) خانم ۴۲ ساله با اسهال از ۴ روز گذشته

د) آقای ۳۸ ساله با اسهال از ۲ روز گذشته و سابقه مصرف کلیندامایسین در هفته گذشته

الف ب ج د



درمان

▣ **جایگزینی مایع و الکترولیت:** در اسهال‌های خفیف، **جایگزینی مایع** به تنهایی برای درمان کفایت می‌کند. در موارد شدید باید به سرعت اقدام به جایگزینی **محلول‌های قندی ـ الکترولیتی خوراکی (مایعات ایزواسمولار ورزشی)** نمود **(شکل ۲-۲)**.

۱- **جایگزینی مایع و الکترولیت** مهمترین اقدام در درمان تمام انواع **اسهال حاد** است.

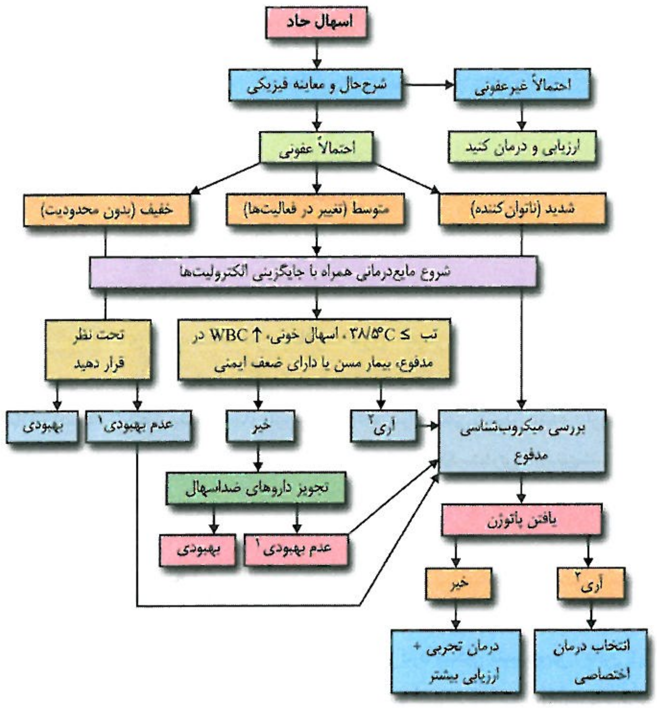
۲- بیماران شدیداً دهیدراته مخصوصاً **شیرخواران و افراد مسن** احتیاج به **مایع‌درمانی وریدی (IV)** دارند.

۳- **دهیدراتاسیون** علت اصلی **مرگ** در اسهال حاد است.

▣ **داروهای ضداسهال:** در اسهال **تقریباً شدید غیرخونی و فاقد تب** می‌توان از داروهایی مثل **لوپرامید** استفاده کرد **(۱۰۰٪ امتحانی)**. تجویز **بیسموت ساب‌سالیسیلات** می‌تواند موجب کاهش استفراغ و اسهال شود.

نکته از داروهایی مثل **لوپرامید** نباید در **دیسانتری تب‌دار** استفاده کرد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

توجه تجویز لوپرامید همراه با داروهایی که سطح خونی آن را افزایش می‌دهند، به علت **توکسیسیته قلبی**، باید با احتیاط انجام شود.



۱- قبل از ارزیابی، درمان تجربی با مترونیدازول را مدنظر قرار دهید.

۲- قبل از ارزیابی، درمان تجربی با کینولون را مدنظر قرار دهید.

شکل ۲-۲. درمان اسهال حاد

نکته تجویز **بیسموت** در مبتلایان به **نقص ایمنی** یا **اختلالات کلیوی** به علت خطر ایجاد **آنسفالوپاتی** کنتراندیکه است.

▣ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** مصرف صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها در موارد خاص اسهال حاد می‌تواند **شدت و دوره بیماری** را کاهش دهد. بسیاری از پزشکان در دو مورد زیر از **درمان تجربی (بدون بررسی‌های تشخیصی)** استفاده می‌کنند:

۱- اسهال خونی تب‌دار (دیسانتری تب‌دار) با شدت متوسط تا شدید: **سیپروفلوکساسین** ۵۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳ تا ۵ روز

۲- موارد مشکوک به ژیاردیا: **مترونیدازول** ۲۵۰mg چهار بار در روز به مدت ۷ روز)

۳- به علت ایجاد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های خط اوّل در اسهال‌های ناشی از **ژیاردیا** یا **کریپتوسپوریدیوم** می‌توان از **نیتازوکسانید** استفاده کرد.

نکته بیمارانی که باید بدون در نظر گرفتن کشف یا عدم کشف عامل اسهال تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گیرند، عبارتند از:

۱- مبتلایان به نقص ایمنی

۲- افراد دارای دریچه مصنوعی قلب

۳- بیمارانی با پیوند عروقی اخیر

۴- افراد سالخورده

▣ **پیشگیری از اسهال در مسافران (۱۰۰٪ امتحانی):** در بیمارانی که به مناطق پرخطر سفر می‌کنند و در آنها خطر ابتلا به اسهال بالا می‌باشد، باید پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک انجام شود. این افراد High risk، عبارتند از:

۱- افراد مبتلا به نقص ایمنی

۲- مبتلایان به بیماری‌های التهابی روده (IBD)

۳- مبتلایان به هموکروماتوز

۴- آکلریدری معده

آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی: آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای این مسافران استفاده می‌شوند، عبارتند از: **سیپروفلوکساسین، آزیترومایسین یا ریفاکسیمین**. با مصرف آنتی‌بیوتیک احتمال اسهال مسافران ۹۰٪ کم می‌شود.

توجه **ریفاکسیمین** برای بیماری‌های Invasive مناسب نیست، ولی جهت درمان **اسهال بدون عارضه مسافران** مفید است.

توجه **بیسموت ساب سالیسیلات** می‌تواند فرکانس اسهال مسافران را کم کند.

مثال **آقای ۲۸ ساله در مسافرت کاری، چهار ساعت بعد از صرف غذا دچار تهوع و استفراغ و درد شکم شده است و سپس ضعف و اسهال آبکی نیز به علائم اضافه شده است. بیمار تب ندارد و دهیدراته نمی‌باشد. کدام داروی زیر در این مرحله مناسب‌تر است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*

الف) کوتریموکسازول
ب) یدوکینول
ج) لوپرامید
د) سیپروفلوکساسین

الف ب ج د

مثال **جوان ۲۰ ساله از ۴ هفته قبل دچار درد شکم، تنسموس، دفع ۳ تا ۴ نوبت مدفوع شل همراه با رگه‌های خون شده است. تمام اقدامات زیر برای بیمار مناسب می‌باشد، بجز:**

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران]

الف) کولونوسکوپی
ب) آزمایش مدفوع
ج) شروع لوپرامید
د) اصلاح آب و الکترولیت

الف ب ج د

مثال **فردی قصد سفر به مناطق آلوده از نظر عفونت‌های روده‌ای با احتمال زیاد بروز اسهال را دارد. در کدام گروه زیر نیاز به پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک می‌باشد؟** *(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) مبتلایان به بیماری‌های التهابی روده
ب) زنان باردار
ج) افراد مسن بالاتر از ۷۰ سال
د) سنگ‌های صفراوی

الف ب ج د

اسهال مزمن

اسهالی که **بیش از ۴ هفته** طول بکشد، نیاز به بررسی جهت Rule out بیماری جدی زمینه‌ای دارد. بیشتر علل اسهال مزمن برخلاف اسهال حاد **غیرعفونی** هستند.

اسهال ترشحی

مشخصات: اختلال در انتقال مایع و الکترولیت از مخاط روده‌ها موجب اسهال ترشحی می‌شود. ویژگی کاراکتریستیک این نوع اسهال، **اسهال حجیم آبکی و بدون درد** بوده که با **روزه‌داری** نیز ادامه می‌یابد. در اسهال ترشحی اسمولالیته مدفوع را **الکترولیت‌های طبیعی آندوژن بدن** تشکیل می‌دهند و لذا **شکاف اسمزی (Osmotic gap) در مدفوع** وجود ندارد.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی ۲ ویژگی مهم و کاراکتریستیک اسهال ترشحی عبارتند از:

الف) با وجود روزه‌داری (ناشتا بودن) ادامه می‌یابد.

ب) شکاف اسمزی مدفوع (Osmotic Gap) وجود ندارد.

اتیولوژی

داروها: عوارض جانبی مصرف **داروها و توکسین‌ها** شایع‌ترین علت اسهال ترشحی مزمن را تشکیل می‌دهند. مصرف عادتی **مُسهل‌ها** (روغن کرچک، سنا؛ کاسکارا و بیزاکودیل)، مصرف مزمن **اتانول** (با آسیب به سلول‌های روده و اختلال در جذب آب و سدیم) و مصرف غیرعمدی توکسین‌هایی مانند **آرسنیک** می‌توانند سبب بروز اسهال مزمن شوند. **Olmesartan** که یک مهارکننده خوراکی رسپتور آنژیوتانسیون است می‌تواند سبب **اسهال** ناشی از **انتروپاتی Sprue like** شود.

نکته **عفونت‌های باکتریایی مزمن و پایدار** گاهاً موجب اسهال ترشحی می‌گردند.

رزکسیون روده، بیماری مخاطی یا فیستول انتروکولیک: در ایلئیت ناشی از **کرون یا برداشتن کمتر از ۱۰۰ سانتی‌متر از ایلئوم ترمینال**، اسیدهای صفراوی با گریز از جذب موجب تحریک ترشح کولون (اسهال وبایی [کلرئیک]) می‌شوند. به این مکانیسم، **اسهال ترشحی ایدیوپاتیک** یا **اسهال اسید صفراوی (BAD)** گفته می‌شود. در این حالت اسیدهای صفراوی به علت **سوءجذب عملکردی از ایلئوم ترمینال به ظاهر طبیعی جذب نمی‌شوند.** این **سوءجذب ایدیوپاتیک اسیدهای صفراوی** عامل ۴۰٪ از اسهال‌های مزمن غیرقابل توجیه است. این اختلال در جذب اسیدهای صفراوی به علت ترشح **فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱۹ (FGF-19)** می‌باشد.

هورمون‌ها

۱- تومورهای کارسینوئید متاستاتیک GI یا ندرتاً **کارسینوئیدهای اوّلیه برونش** می‌توانند موجب ایجاد اسهال آبکی به تنهایی یا به صورت قسمتی از سندرم کارسینوئید شوند. سندرم کارسینوئید شامل **اپیزودهای فلاشینگ، ویز، تنگی نفس و بیماری دریچه‌ای قلب راست** است.

۲- $\frac{1}{3}$ مبتلایان به **گاسترینوما** دچار اسهال می‌شوند و در ۱۰٪ موارد اسهال تنها یافته بالینی است. شایع‌ترین تظاهر گاسترینوما، **زخم پپتیک مقاوم به درمان** است.

۳- ترشح VIP و سایر هورمون‌های پپتیدی از **آدنوم غیر β پانکراس (VIPoma)** موجب **سندرم اسهال آبکی هیپوکالمیک آکلریدی (WDHA) یا وبای پانکراسی** می‌شود. علائم این سندرم عبارتند از: **دهیدراتاسیون کشنده، فلاشینگ، هیپرگلیسمی و اختلال عصبی ـ عضلانی ناشی از هیپوکالمی، هیپومنیزیمی یا هیپرکلسمی**. اسهال ترشحی در VIPoma حجیم بوده (بیشتر از **۳ لیتر در روز**) و گاهی حتی به **۲۰ لیتر در روز** هم می‌رسد.

۴- اسهال در **کارسینوم مدولاری تیروئید** به علت کلسی‌تونین، پروستاگلندین‌ها و سایر پپتیدهای ترشحی رخ می‌دهد. وجود اسهال بارز در کارسینوم مدولاری تیروئید نشانه بیماری **متاستاتیک** و **پیش‌آگهی بد** است.

۵- در **ماستوسیتوز سیستمیک**، اسهال ترشحی یا التهابی به همراه **ضایعات کهیری پیگمانته** رخ می‌دهد.

۶- آدنوم‌های ویلوس بزرگ در ناحیه کولورکتال به ندرت موجب **اسهال ترشحی** و **هیپوکالمی** می‌شوند. درمان اسهال در این موارد، تجویز **NSAIDs** است.

۷- بیماری آدیسون می‌تواند سبب **اسهال آبکی** همراه با **هیپرپیگمانتاسیون** شود.

مثال خانم ۳۵ ساله با سابقه اسهال آبکی و غیرخونی از ۹ هفته قبل مراجعه کرده است. بررسی‌های آزمایشگاهی و آندوسکوپی و بررسی علل عفونی به نتیجه‌ای نرسیده است. کدامیک از نتایج حاصل از بررسی مدفوع به نفع اسهال ترشحی است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۴)*

الف) اسمولالیته مدفوع کمتر از ۲۹۰
ب) اسمولالیته مدفوع بیشتر از ۲۹۰
ج) اسموتیک گپ مدفوع کمتر از ۵۰
د) اسموتیک گپ مدفوع بیشتر از ۱۲۵

الف ب ج د

مثال اسهال ترشحی در کدامیک از موارد زیر مکانیسم اصلی ایجاد اسهال است؟
(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) بیماری سیلیاک
ب) بیماری ویپل
ج) تومور ویپوما
د) پانکراتیت مزمن

الف ب ج د

اسهال اُسمزی

▣ مشخصات: اسهال اُسمزی در اثر مصرف مواد با جذب کم و فعال از لحاظ اسموتیک ایجاد می‌شود. اسهال اُسمزی با **روزه‌داری یا عدم مصرف مواد ایجادکننده** قطع می‌شود.

▣ اتیولوژی

● **ملین‌های اُسمزی (Osmotic laxatives):** مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی منیزیم، مکمل‌ها و ملین‌ها موجب اسهال اسموتیک می‌شود که مشخصه آن وجود شکاف اسمزی (Osmotic gap) در مدفوع است (**بیشتر از ۵۰ mosmol/L**). شکاف اسمزی مدفوع از رابطه زیر به دست می‌آید:

[(پتاسیم مدفوع + سدیم مدفوع) × ۲] - اسمولاریته سرم (معمولاً ۲۹۰ میلی‌اسمول در kg)

نکته‌ای بسیار مهم اندازه‌گیری اسمولاریته مدفوع دیگر توصیه نمی‌شود چرا که کربوهیدرات توسط باکتری‌های کولون متابولیزه شده و اسمولاریته بالا می‌رود.

یادآوری مشخصه اصلی مصرف ملین‌های اسمزی، شکاف اسمزی مدفوع **بیشتر از ۵۰ mosmol/L** است (**جدول ۲-۲**).

● **سوءجذب کربوهیدرات:** سوءجذب کربوهیدرات ناشی از نقایص اکتسابی یا مادرزادی دی‌ساکاریداز و سایر آنزیم‌های موجود در پرزهای روده موجب **اسهال اُسمزی با pH پائین** می‌شود. مصرف بعضی از قندهای غیرقابل جذب مانند **سوربیتول، لاکتولوز یا فروکتوز** (موجود در بعضی از داروها و آدامس)، سبب اسهال اُسمزی می‌شود.

نکته **کمبود لاکتاز** یکی از شایع‌ترین علل اسهال مزمن در بالغین است که مبتلایان به آن باید از مصرف شیر پرهیز کنند. در صورت نخوردن شیر، درمان با مکمل‌های آنزیمی لازم نیست.

● **عدم تحمل گندم و FODMAP:** اسهال مزمن، نفخ شکم و درد شکمی تظاهرات **عدم تحمل گلوتن غیرسیلیاکی** است. در این بیماران عدم تحمل به اُلیگوساکاریدهای قابل تخمیر، دی‌ساکاریدها، منوساکاریدها و پلی‌اُل‌ها (FODMAPs) وجود دارد.

Platinum Notes

جدول ۲-۲. افتراق اسهال اُسمزی از ترشحی

	پاسخ به روزه‌داری	شکاف اسمزی مدفوع
• **اسهال ترشحی**	با روزه‌داری ادامه می‌یابد	وجود ندارد
• **اسهال اُسمزی**	با روزه‌داری قطع می‌شود	وجود دارد

مثال آقای ۵۰ ساله با اسهال طول کشیده بیش از ۳ ماه مراجعه کرده است. کولونوسکوپی طبیعی است. در نمونه‌های مدفوع در ۳ نوبت RBC و WBC ندارد، تست کالپروتکتین منفی است و تست مدفوع نشان‌دهنده یک مدفوع با اسمولاریتی گپ ۷۰ است. مصرف کدامیک از داروهای زیر در ایجاد اسهال این بیمار کمتر محتمل است؟ *(پرانترنی میان دوره ـ دی ۹۹)*

الف) هیدروکسید منیزیوم
ب) لاکتولوز
ج) اریترومایسین
د) پودر پُلی‌اتیلن گلیکول

الف ب ج د

سایر علل اسهال مزمن

▣ علل مربوط به استئاتوره: سوءجذب **چربی** موجب **اسهال چرب و بدبو و چسبنده به کاسه توالت** می‌شود که غالباً با **کاهش وزن و کمبود مواد مغذی** به علت سوءجذب همزمان اسیدهای آمینه و ویتامین‌ها همراه است.

نکته اگر **چربی روزانه مدفوع بیش از ۷ گرم** باشد به آن استئاتوره گفته می‌شود.

● **سوءهضم داخل مجرایی:** این حالت اکثراً به علت **نارسایی قسمت برون‌ریز پانکراس** است، هنگامی که بیش از ۹۰٪ عملکرد ترشحی پانکراس از بین رفته باشد. از علل نارسایی پانکراس می‌توان به **پانکراتیت مزمن به علت مصرف مزمن الکل (شایع‌ترین علت)، فیبروز کیستیک، انسداد مجرای پانکراس و سوماتوستاتینوما** اشاره کرد.

● **سوءجذب مخاطی**

۱- بیماری سیلیاک یا **آنتروپاتی حساس به گلوتن** با ایجاد اسهال چرب و کمبودهای تغذیه‌ای متعدد می‌تواند تمامی سنین را درگیر کند. شایع‌ترین علت سوءجذب مخاطی، بیماری سیلیاک است. **بیماری سیلیاک** بسیار **شایع** بوده و ۱٪ جمعیت را مبتلا می‌سازد و به طور شایع **بدون استئاتوره** است و می‌تواند **IBS (سندرم روده تحریک‌پذیر)** را تقلید نماید.

یادآوری شایع‌ترین آنتروپاتی ایجادکننده سوءجذب مخاطی، **بیماری سیلیاک** است.

۲- اسپروی تروپیکال یافته‌های بالینی و هیستولوژیک مشابه بیماری سیلیاک داشته و در نواحی تروپیکال (حاره‌ای) مشاهده می‌شود. **شروع ناگهانی علائم** و **پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی** به نفع علل عفونی است.

۳- بیماری ویپل اکثراً در مردان جوان یا میانسال رخ می‌دهد و غالباً با **درد مفاصل، تب، لنفادنوپاتی و خستگی شدید** همراه بوده و می‌تواند **CNS یا آندوکارد** را گرفتار کند. عامل بیماری ویپل **باسیل تروپونما ویپلی** است. در لام پاتولوژی از بیوپسی از روده کوچک این بیماران، **انفیلتراسیون هیستیوسیت‌ها** در مخاط دیده می‌شود.

نکته **تب، لنفادنوپاتی و استئاتوره** در یک مرد جوان یا میانسال مطرح‌کننده **ویپل** است.

توجه عفونت با **مایکوباکتریوم آویوم اینترســـلولار** در مبتلایان به ایدز، ویژگی‌های بالینی و هیستولوژیک مشابه بیماری ویپل دارد.

۴- **آبتالیپوپروتئینمی** در کودکان موجب سوءجذب چربی همراه با **گلبول‌های قرمز آکانتوسیتی، آتاکسی و رتینیت پیگمنتوزا** می‌شود (**شکل ۳-۲**).

۵- **ژیاردیا، ایسکمی مزمن** و داروهایی از قبیل **کلشی‌سین، مایکوفنولات موفتیل، Olmesartan، نئومایسین و کلستیرامین، آنتروپاتی‌های ایدیوپاتیک و آمیلوئیدوز** قادر به ایجاد استئاتوره هستند.

● **انسداد لنفاوی پس از مخاط:** علت این بیماری **لنفانژکتازی مادرزادی یا انسداد لنفاوی اکتسابی ثانویه به تروما، عفونت یا تومور** می‌باشد. مبتلایان به انسداد لنفاوی پس از مخاط دچار **ادم و لنفوسیتوپنی** می‌شوند. جذب **کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه** طبیعی باقی می‌مانند.

▣ **علل التهابی:** در اسهال‌های التهابی **درد، تب، خونریزی و سایر علائم التهاب** دیده می‌شوند. ویژگی مشترک این اسهال‌ها وجود **گلبول سفید یا پروتئین‌های مشتق از آن مانند کالپروتکتین** در **مدفوع** است.

نکته‌ای بسیار مهم در هر بیمار **میانسال یا مُسن** مبتلا به **اسهال التهابی مزمن (به خصوص خونی)**، باید **تومورهای کولورکتال**، Rule out شوند.

● **بیماری التهابی ایدیوپاتیک روده: کرون و کولیت اولسرو** قادر به ایجاد اسهال خفیف تا فولمینانت و کشنده، یووئیت، پلی‌آرترالژی، بیماری کلستاتیک کبدی (کلانژیت اسکلروزان)، اریتم ندوزوم و پیودرماگانگرنوزوم هستند.

کولیت میکروسکوپی (کولیت کلاژنی و لنفوسیتی) یکی از علل اسهال مزمن آبکی به ویژه در زنان میانسال و افرادی است که **NSAID، استاتین‌ها، PPIs و SSRI** مصرف می‌کنند. شیوع این بیماری رو به افزایش است. در این بیماری ظاهر کولون و رکتوم **طبیعی** بوده و تشخیص به کمک **بررسی هیستولوژیک (بیوپسی)** صورت می‌گیرد. این بیماری ممکن است با علائمی مثل IBS یا بیماری سیلیاک همراه باشد. درمان این بیماری با داروهای زیر است:
۱- داروهای ضدالتهاب (بیسموت)، ۲- آگونیست‌های اُوپیوئید (لوپرامید)، ۳- بودزوناید

● **نقص ایمنی اوّلیه یا ثانویه:** اختلالات ایمنی می‌توانند موجب اسهال عفونی درازمدت شوند. در **کمبود انتخابی IgA** یا **هیپوگاماگلوبولینمی متغیر شایع**، اسهال بسیار شایع بوده و اغلب ناشی از **ژیاردیا، Bacterial overgrowth** یا **اسپرو** است.

● **گاستروانتریت ائوزینوفیلی:** انفیلتراسیون ائوزینوفیل‌ها در مخاط، عضلات یا سروز در هر جایی از دستگاه گوارش می‌تواند سبب اسهال، درد، استفراغ یا آسیت شود. افراد مبتلا معمولاً سابقه **آتوپی** دارند.

نکته **کریستال‌های شارکوت-لیدن** ممکن است در بررسی میکروسکوپی مدفوع دیده شوند. **ائوزینوفیلی محیطی** در **۷۵-۵۰٪** بیماران مشاهده می‌شود.

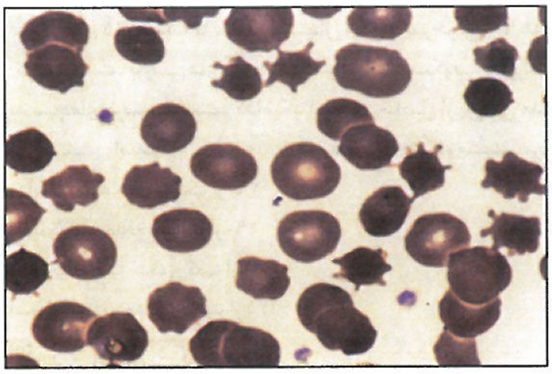
● **علل دیگر: آنتروکولیت ناشی از رادیاسیون، بیماری پیوند علیه میزان (GVHD)، آنتروپاتی‌های اتوایمیون یا ایدیوپاتیک، سندرم Cronkhite-Canada و بیماری بهجت** نیز می‌توانند موجب اسهال التهابی مزمن شوند.

▣ **علل حرکتی:** عبور سریع مواد غذایی از روده می‌تواند موجب اسهال شود. ویژگی‌های مدفوع معمولاً مثل اسهال ترشحی است و استئاتوره **خفیف** بوده و حداکثر **۱۴ گرم چربی در روز** دفع می‌شود. اختلالاتی که با مکانیسم حرکتی موجب اسهال مزمن می‌شوند، عبارتند از:

۱- هیپرتیروئیدی

۲- سندرم کارسینوئید

۳- بعضی از داروها مثل پروستاگلندین‌ها و داروهای پروکینتیک



شکل ۳-۲. آکانتوسیت در بیماری آبتالیپوپروتئینمی

۴- اسهال دیابتی که معمولاً با نوروپاتی اتونوم محیطی و ژنرالیزه همراه است می‌تواند با ایجاد اختلال حرکتی در روده سبب اسهال مزمن شود.

۵- نورومیوپاتی‌های اوّلیه ویسرال

۶- انسداد کاذب ایدیوپاتیک اکتسابی

۷- سندروم روده تحریک‌پذیر (بسار شایع)

▣ **اسهال ساختگی:** ۱۵٪ از موارد اسهال‌های بدون توجیه را تشکیل می‌دهد. برخی از بیماران به طور مخفیانه **داروهای مسهل** مصرف می‌کنند یا در هنگام آزمایش، **آب یا ادرار** به مدفوع اضافه می‌کنند. این بیماران معمولاً **مؤنث** بوده و سابقه **بیماری روانی و کار در مرکز بهداشتی** را دارند و مبتلا به **سندرم مونچازون یا اختلالات خوردن** می‌باشند. این بیماران باید **مشاوره روانپزشکی** شوند.

نکته در این بیماران معمولاً **هیپوتانسیون** و **هیپوکالمی** به عنوان علائم همراه وجود دارند.

نکته‌ای بسیار مهم آلودگی نمونه مدفوع با آب یا ادرار به ترتیب با **اُسمولاریته بسیار پائین یا بسیار بالای مدفوع** مشخص می‌شود.

مثال **خانم پرستار جوانی شاغل در بخش عفونی بیمارستان با شکایت اسهال که از دو ماه قبل شروع شده است، مراجعه کرده است. Stool exam نرمال است. در آزمایش بیمار پتاسیم مدفوع ۴۵ میلی‌اسمول و سدیم مدفوع ۶۵ میلی‌اسمول در لیتر است. CBC وی نرمال است. برای این بیمار کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران - تیر ۹۱)*

الف) Pseudomembranous Coltis

ب) IBS

ج) Factitious Diarrhea

د) Celiac disease

الف ب **ج** د

مثال **خانم جوانی با اسهال مزمن از یک سال قبل مراجعه کرده است. یافته اختصاصی برای اسهال التهابی عبارت است از:**

(پرانترنی اسفند ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) شواهد سوءجذب

ب) همراهی درد و تب

ج) هیپرموتیلیتی ناشی از سیتوکین‌ها

د) وجود کالپروتکتین و یا لکوسیت در مدفوع

الف ب ج **د**

مثال جوان ۱۸ ساله با تابلوی تنسموس به همراه اسهال خونی از ۲ ماه قبل بدون تب، مراجعه کرده است. علائم حیاتی Stable است. در S/E انجام شده تعداد زیادی RBC و WBC مشاهده می‌شود. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) کولیت اولسرو ب) CMV

ج) شیگلوز د) آمیبیاز

الف ب ج د



نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال مزمن

■ **اقدامات اوّلیه:** گرفتن شرح‌حال و انجام معاینه فیزیکی و آزمایشات روتین خون به تشخیص مکانیسم ایجاد اسهال و روشن شدن وضعیت آب و الکترولیت و تغذیه بیمار کمک می‌کند **(شکل ۴-۲)**.

۱- وجود **لکوسیتوز، افزایش ESR و CRP** نشانه التهاب و وجود آنمی بیانگر از دست دادن خون یا کمبودهای تغذیه‌ای است.

۲- علل **ائوزینوفیلی در اسهال مزمن** عبارتند از: عفونت انگلی، نئوپلاسم، بیماری کلاژن ـ واسکولار، آلرژی و گاستروآنتریت ائوزینوفیلیک

۳- سنجش **آنتی‌بادی‌های ترانس گلوتامیناز بافتی نوع IgA (tTG)**، به تشخیص **بیماری سیلیاک** کمک می‌کند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- برای تشخیص **اسهال اسیدهای صفراوی** می‌توان از سینتی‌گرافی استفاده کرد (همه جا در دسترس نیست). روش‌های جایگزین عبارتند از: **سنجش سطح سرمی FGF-19 یا C4**، اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی مدفوع، درمان آزمایشی با جذب‌کننده‌های اسید صفراوی **(کلستیرامین، کلستیپول یا Colesevelam)**.

■ **مشخص بودن تشخیص اوّلیه**

۱- در بعضی موارد، هنگامی که تشخیص خاصی مدنظر باشد، می‌توان به صورت آزمایشی اقدام به درمان بیمار نمود؛ به طور مثال:

الف) استفاده از **رژیم فاقد لاکتوز** در یک فرد جوانی که از جهات دیگر سالم بوده و اسهالش با روزه‌داری بهبود می‌یابد.

ب) تجویز **مترونیدازول** (جهت درمان ژیاردیا) در فردی که به دنبال کوهنوردی دچار اسهال پایدار و نفخ شده است.

ج) تجویز **کلستیرامین، کلستیپول** یا **Colesevelam** در بیماری که متعاقب رزکسیون ایلئوم دچار اسهال شده است.

۲- مواردی نیز وجود دارد که در برخورد اوّل تشخیص احتمالی مطرح می‌شود (مانند IBD)، اما انجام بررسی‌های بیشتر جهت تائید تشخیص و مشخص نمودن شدت یا وسعت بیماری ضرورت دارد. به طور مثال در بیمار مشکوک به IBS باید ابتدا **سیگموئیدوسکوپی Flexible و بیوپسی کولورکتال** صورت گیرد تا IBD و به خصوص کولیت میکروسکوپی Rule out شود و در صورت طبیعی بودن آن می‌توان اقدام به درمان تجربی با داروهای ضداسهال، ضد افسردگی (سه حلقه‌ای‌ها)، ضداسپاسم و غیره نمود.

نکته در هر بیماری که با **اسهال مزمن و هماتوشزی** مراجعه کند، آزمایش **میکروب‌شناسی مدفوع و کولونوسکوپی** اندیکاسیون دارد.

■ **نامشخص بودن تشخیص اوّلیه:** در $\frac{2}{3}$ موارد، علت اسهال مزمن مشخص نمی‌شود. در این حالت باید بررسی‌هایی از جمله **جمع‌آوری کمّی مدفوع و آنالیز آن** به عمل آید. اگر وزن مدفوع بیش از ۲۰۰ گرم در روز باشد، بررسی‌های بیشتر مدفوع از نظر تعیین **غلظت الکترولیت‌ها، pH، وجود خون مخفی، وجود گلبول‌های سفید (یا پروتئین‌های لکوسیتی) میزان چربی و وجود مسهل‌ها** اندیکاسیون دارد.

۱- در اسهال ترشحی (آبکی با شکاف اسمزی طبیعی)، **عوارض جانبی داروها** یا **مصرف ملین‌ها** را باید در نظر داشت.

۲- حساس‌ترین تست برای تشخیص ژیاردیا **سنجش آنتی‌ژن این پروتوزوا در مدفوع** است.

۳- **pH پائین مدفوع** نشاندهنده **سوءجذب کربوهیدرات** است.

۴- اگر سطح **منیزیوم** یا **مسهل** در مدفوع بیمار بالا باشد، باید به **روانپزشک** ارجاع شود تا مصرف پنهانی مورد ارزیابی قرار گیرد.

۵- سوءجذب لاکتوز را می‌توان با **تست تنفسی لاکتوز** یا با **درمان آزمایشی** تشخیص داد. در درمان آزمایشی، لاکتوز از رژیم غذایی حذف می‌شود و بعد از مدتی، تجویز لاکتوز (نوشیدن یک لیتر شیر) بررسی می‌شود.

۶- در اسهال چرب اثبات شده اقدامات لازم به ترتیب عبارتند از:

الف) آندوسکوپی و بیوپسی از روده کوچک (شامل آسپیراسیون برای ژیاردیا و کشت‌های کمی)

ب) انجام رادیوگرافی از روده کوچک در صورت منفی بودن مورد قبلی

ج) بررسی نارسایی قسمت اگزوکرین پانکراس با تست‌های مستقیم (تست تحریکی با سکرتین ـ کوله‌سیستوکینین).

توجه هرگاه **لکوسیت یا خون** در مدفوع مشاهده شود، **اسهال التهابی مزمن** مطرح می‌شود. در این موارد باید اقدامات زیر انجام شود: **۱-** کشت مدفوع، **۲-** بررسی از نظر وجود انگل یا تخم انگل در مدفوع، **۳-** سنجش توکسین کلستریدیوم دیفیسیل، **۴-** کولونوسکوپی و بیوپسی، **۵-** مطالعات تصویربرداری روده کوچک

■ **درمان سرکوب‌کننده:** مواردی از کنترل اسهال با سرکوب مکانیسم زمینه‌ای عبارتند از:

۱- تجویز **کلستیرامین** در سوءجذب اسیدهای صفراوی **(۱۰۰٪ امتحانی)**

۲- تجویز **داروهای PPI** در گاسترینوما

۳- تجویز **اکترئوتاید** در کارسینوئید بدخیم

۴- **حذف لاکتوز** از رژیم غذایی در کمبود لاکتاز

۵- مصرف **ایندومتاسین** در کارسینوم مدولاری تیروئید

۶- **حذف گلوتن** از رژیم غذایی در اسپروی سیلیاک

۷- تجویز **گلوکوکورتیکوئیدها** و سایر **داروهای ضدالتهابی** در IBD

۸- استفاده از **مکمل‌های آنزیمی** در نارسایی پانکراس

■ **درمان تجربی:** هنگامی که عامل یا مکانیسمی برای اسهال مزمن یافت نشود، می‌توان از اُپیوم‌های ضعیف مانند **دیفنوکسیلات** یا **لوپرامید** در اسهال آبکی خفیف تا متوسط و از **کدئین و تنتور تریاک** در موارد شدیدتر استفاده کرد.

۱- استفاده از داروهای **مهارکننده حرکات روده در IBD** به علت خطر ایجاد **مگاکولون توکسیک** کنتراندیکه است.

۲- در اسهال دیابتی می‌توان از **کلونیدین (آگونیست رسپتور α2)** استفاده کرد. کلونیدین می‌تواند موجب **هیپوتانسیون اُرتواستاتیک** شود.

۳- تجویز **ویتامین‌های محلول در چربی** در مبتلایان به استئاتوره مزمن لازم است.

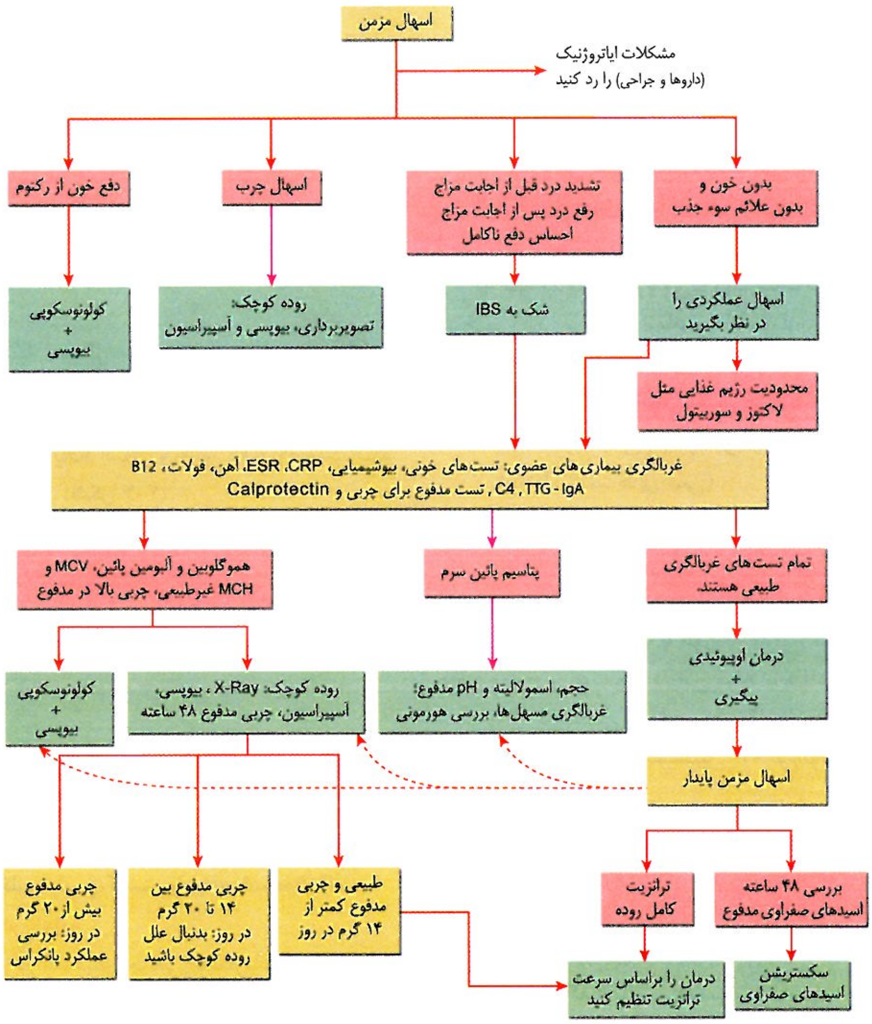
۴- داروهای زیر در درمان **اسهال ناشی از IBS** به کار برده می‌شوند:

الف) آنتاگونیست‌های رسپتور 5-HT3 مثل **آلوسترون و اُندانسترون**

ب) ریفاکسیمین

ج) Eluxadoline (آگونیست رسپتورهای μ و κ اُوپیوئیدی و آنتاگونیست رسپتور δ اُوپیوئیدی)

۵- در تمام مبتلایان به اسهال مزمن، **جایگزینی آب و الکترولیت‌ها** بخش مهمی از درمان است.



شکل ۴-۲. الگوریتم نحوه برخورد با اسهال مزمن

مثال **خانمی ۳۵ ساله به علت اسهال خونی از ۳ ماه پیش مراجعه کرده، سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی‌کند. در معاینه نکته ویژه‌ای ندارد. در آزمایش مدفوع RBC=many و WBC= 8-10 گزارش شده، اقدام بعدی کدام است؟**

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) باریم میل ب) آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش

ج) کشت مدفوع د) رکتوسیگموئیدوسکوپی

الف ب ج **د**

مثال **آقای ۵۶ ساله با سابقه هیپوتیروئیدی و مصرف لووتیروکسین از ۳ سال قبل، به دنبال اسهال از حدود ۴ هفته قبل مراجعه کرده است. در معاینه، ill است و علائم حیاتی به شرح زیر است:**

T = 37.3C, PR = 96, BP = 120/80

تمام اقدام تشخیصی زیر مناسب است، بجز: *(پرانترنی ـ اسفند ۱۴۰۰)*

الف) Stool calprotectin ب) ESR , CRP

ج) Abdominal CT scan د) Anti -tTG-IgA

توضیح: با توجه به **الگوریتم ۴-۲**

الف ب **ج** د

مثال **بیمار ۴۸ ساله، ۵ ماه بعد از کوله سیستکتومی، دچار اسهال آبکی و غیرخونی ۶ بار در روز شده است. آزمایش خون، مدفوع و آندوسکوپی، کولونوسکوپی طبیعی است. داروی انتخابی برای درمان اسهال کدام است؟**

(دستیاری ـ اسفند ۹۷)

الف) لوپرامید ب) مترونیدازول

ج) کلستیرامین د) اورسوبیل

الف ب **ج** د

مثال **جهت کنترل اسهال مزمن ناشی از کارسینوم مدولاری تیروئید، کدام دارو توصیه می‌شود؟**

(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)

الف) مترونیدازول ب) ایندومتاسین

ج) کلستیرامین د) پردنیزولون

الف **ب** ج د

یبوست

تعریف: به **احساس مداوم دفع و دفع دشوار، ناقص و با دفعات کم** یبوست گفته می‌شود. بیشتر افراد طبیعی، حداقل هفته‌ای **۳ بار** اجابت مزاج دارند. روش بالینی مفید در اثبات سختی در محل دفع، انجام **انما یا رفع تجمع مدفوع با انگشت** است.

نکته **یبوست با شروع اخیر** می‌تواند نشانه‌ای از یک **تومور یا تنگی** باشد.

اتیولوژی: از نظر فیزیوپاتولوژیک، یبوست مزمن به علل زیر ایجاد می‌شوند **(جدول ۳-۲)**:

۱- مصرف ناکافی مایعات و فیبر

۲- اختلال در حرکات کولون

۳- اختلال در عملکرد آنورکتال

مثال **علل پاتوفیزیولوژیک یبوست مزمن کدام مورد زیر می‌باشد؟**

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) مصرف ناکافی فیبر و مایعات ب) اختلال ترانزیت کولون

ج) اختلال عملکرد آنورکتال د) تمام موارد فوق

الف ب ج **د**

مثال **خانم ۴۸ ساله با شکایت سفتی مدفوع و کاهش اجابت مزاج از یک سال گذشته مراجعه نموده است. بیمار به علت فشارخون بالا و افسردگی تحت درمان است. کولونوسکوپی و آزمایشاتی که به همراه دارد، طبیعی است. کدامیک از داروهای زیر با احتمال بیشتری در ایجاد این عارضه نقش دارد؟**

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)

الف) فلوکستین ب) کاپتوپریل

ج) آمیلودیپین د) متوپرولول

توضیح: با توجه به **جدول ۳-۲**

الف ب **ج** د

نحوه برخورد با یبوست

شرح حال و معاینه فیزیکی: موارد اثبات‌کننده یبوست در شرح حال عبارتند از: **تعداد دفعات اجابت مزاج کمتر از ۳ بار در هفته، سفتی مدفوع، زورزدن بیش از حد، طولانی‌بودن زمان دفع و نیاز به حمایت پرینه با استفاده از انگشت**

توجه دربیش از ۹۰٪ موارد علت زمینه‌ای (کانسر، هیپوتیروئیدی و افسردگی) وجود ندارد و یبوست به مصرف **زیاد مایعات، ورزش و اضافه‌کردن فیبر به رژیم غذایی (۲۵-۱۵ گرم فیبر در روز)** پاسخ می‌دهد.

ارزیابی‌های تشخیصی: اندیکاسیون‌های انجام **سیگموئیدوسکوپی Flexible و باریم انما یا کولونوسکوپی** (به تنهایی) عبارتند از: **وجود کاهش وزن، خونریزی از رکتوم یا آنمی همراه با یبوست به ویژه در افراد بالای ۴۰ سال (۱۰۰٪ امتحانی)**. در این موارد انجام **کولونوسکوپی** به علت فراهم‌آوردن امکان بیوپسی از مخاط، پولیپکتومی و یا اتساع تنگی‌ها مقرون به صرفه‌تر است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. اگر کولونوسکوپی طبیعی باشد، اقدام بعدی بررسی **ترانزیت کولون** است. در صورت کُند بودن ترانزیت کولون، اقدام بعدی **مانومتری آنورکتال و دفع بالون** است.

● **ارزیابی یبوست شدید:** کمتر از ۵٪ بیماران، یبوست شدید یا مقاوم دارند که ۲۵٪ آنها دچار **اختلالات دفعی** هستند. در یبوست‌های شدید همواره بعد از شرح حال و معاینه، تست‌های آزمایشگاهی، گرافی شکم و سینه و نیز

جدول ۳-۲. اتیولوژی یبوست در بالغین

نوع یبوست	مثال‌ها
جدید	
● انسداد کولون	نئوپلاسم، تنگی ناشی از: ایسکمی، دیورتیکول، التهابی
● اسپاسم اسفنکتر مقعد	فیشر آنال، هموروئید دردناک
● داروها	
مزمن	
● سندرم روده تحریک‌پذیر	با تظاهر یبوست
● داروها	کلسیم بلوکرها، ضدافسردگی‌ها
● انسداد کاذب کولون	یبوست Slow-transit، مگاکولون (هیرشپرونگ و شاگاس)
● اختلالات تخلیه رکتوم	اختلال عملکرد کف لگن، رکتوسل، پرولاپس رکتوم، سندرم Descending perineum، اسپاسم اسفنکتر آنال (Anismus)
● بیماری‌های آندوکرین	هیپوتیروئیدی، هیپرکلسمی، حاملگی
● اختلالات روانپزشکی	افسردگی، اختلالات خوردن، داروها و سوء مصرف مواد
● بیماری نورولوژیک	پارکینسون، مولتیپل اسکلروز، آسیب به نخاع
● بیماری عضلانی ژنرالیزه	اسکلرودرمی (اسکلروز سیستمیک پیشرونده)

کولونوسکوپی، اگر علت خاصی کشف نشد، در قدم بعدی، **بررسی زمان ترانزیت کولون (CTT)** انجام می‌شود. در بررسی ترانزیت کولون ابتدا بیمار، مارکر رادیواُپاک می‌خورد و عکس ساده شکم بعد از ۵ روز باید عبور ۸۰٪ از ماده حاجب رادیواپاک را به خارج کولون بدون مصرف ملین یا انما، نشان دهد. در این شرایط ترانزیت کولون طبیعی است و علت یبوست، عملکردی است (مانند **IBS**). اگر زمان ترانزیت کولون پائین بود (دفع کمتر از ۸۰٪) اقدام بعدی **مانومتری آنورکتال و دفع بالون** است. یک روش جایگزین، مصرف ۲۴ ماده رادیواُپاک برای ۳ روز و سپس انجام رادیوگرافی شکم در **روز چهارم** می‌باشد، تعداد مارکرهای رادیواُپاک در عکس شکم، میزان عبور مواد از کولون در ساعت را تخمین می‌زند **(شکل ۵-۲)**.

نکته‌ای بسیار مهم تجمع گاز در **رکتوم** بین **خارهای ایسکیال و Border تحتانی مفاصل ساکروایلیاک** نشان دهنده **اختلال تخلیه رکتوم** به عنوان علت یبوست می‌باشد.

نکته در بیمارانی که فقط از یبوست شکایت دارند، **باریوم انما** بر کولونوسکوپی ارجح است اما در صورت وجود علائم دیگر **کولونوسکوپی** برتری دارد.

درمان: روش‌های درمانی یبوست را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

۱- یبوست حاصل از **انتقال آهسته مدفوع**[1] به **درمان‌های دارویی یا جراحی** احتیاج دارند. **اسپاسم اسفنکتر مقعد (Anismus) یا اختلال عملکرد کف بطن**، معمولاً به **شیوه‌های بیوفیدبک** پاسخ می‌دهند.

۲- بیماران مبتلا به آسیب نخاعی و دیگر اختلالات نورولوژیک، به کمک **رژیم درمانی، تحریک رکتال، انما و ملین** درمان می‌شوند.

۳- بیماران مبتلا به یبوست با داروهای زیر درمان می‌شوند:

الف) ملین‌های حجمی: فیبر و پسیلیوم

ب) ملین‌های اُسموتیک: شیر منیزی، لاکتولوز، پُلی‌اتیلن گلیکول (PEG)

ج) ملین‌های ترشحی: لوبی‌پروستون، لینا کلوتید، پلکاناتید و Tenapanor

د) ملین‌های پروکینتیک یا محرک: دی‌فنیل متان‌ها (مانند بیزاکودیل)، سدیم پیکوسولفات، آگونیست‌های 5-HT4 (پروکالوپراید و تگاسرود)

1- Slow-transit constipation

۴- اگر بعد از **۳ تا ۶ ماه**، درمان دارویی موفق نباشد و بیماران کماکان دچار کاهش سرعت تخلیه روده (بدون انسداد خروجی مدفوع) باشند، **کولکتومی لاپاروسکوپی توام با ایلئورکتوستومی** اندیکاسیون دارد. در صورت وجود **مگاکولون و مگارکتوم**، جراحی باید سریع‌تر انجام شود. عوارض بعد از جراحی عبارتند از: **انسداد روده کوچک و نشت مدفوع**.

۵- در بیماران مبتلا به **اختلالات ترکیبی (اختلال دفع و اختلال عبور مواد / تحرک روده)** درمان شامل **بیوفیدبک**، **Muscle Relaxation** و **مشاوره روانی و توصیه‌های غذایی** است.

۶- در بیمارانی که فقط مبتلا به **اختلال عملکرد کف لگن** می‌باشند، **بیوفیدبک** در **۷۰ تا ۸۰٪** موارد موفق است.

۷- درمان اختلالات عملکرد کف لگن به کمک جراحی، موفقیت‌آمیز نیست.

▣ **ملانوز کولی:** در بیمارانی که به‌علت ابتلا به یبوست از **ملین‌های آنتراکینون** (مثل **کاسکار و سنا**) استفاده می‌کنند، بر روی مخاط کولون، **پیگمانتاسیون‌هایی** ایجاد می‌شود که به آن ملانوز کولی اطلاق می‌گردد.

مثال خانم ۴۳ ساله به علت دفع مدفوع سفت یکبار در هفته مراجعه کرده است. بیمار می‌گوید در اکثر مواقع برای دفع مدفوع از انگشت دست استفاده می‌کند. آزمایشات و کولونوسکوپی که با خود آورده است همگی طبیعی هستند. کارمند اداره است و دارویی مصرف نمی‌کند. تمام موارد زیر را به بیمار توصیه می‌کنید بجز: *(پرانترنی میان‌دوره ـ آذر ۹۸)*

الف) مصرف کافی مایعات (هیدراتاسیون)

ب) مصرف ۱۵ تا ۲۵ گرم فیبر در روز

ج) ورزش کافی

د) توالت رفتن و زور زدن به مدت ۱۵ دقیقه

الف ب ج **د**

مثال خانم ۴۷ ساله به علت یبوست، کاهش وزن و مدفوع حاوی خون روشن از یک سال قبل، مراجعه کرده است. در آزمایش‌ها آنمیک بوده و یافته غیرطبیعی دیگری ندارد. در ادامه بررسی‌های وی کدامیک از اقدامات زیر مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ فروردین ۹۱)*

الف) باریوم انما   ب) سیگموئیدوسکوپی

ج) کولونوسکوپی   د) ترانزیت روده

الف ب **ج** د

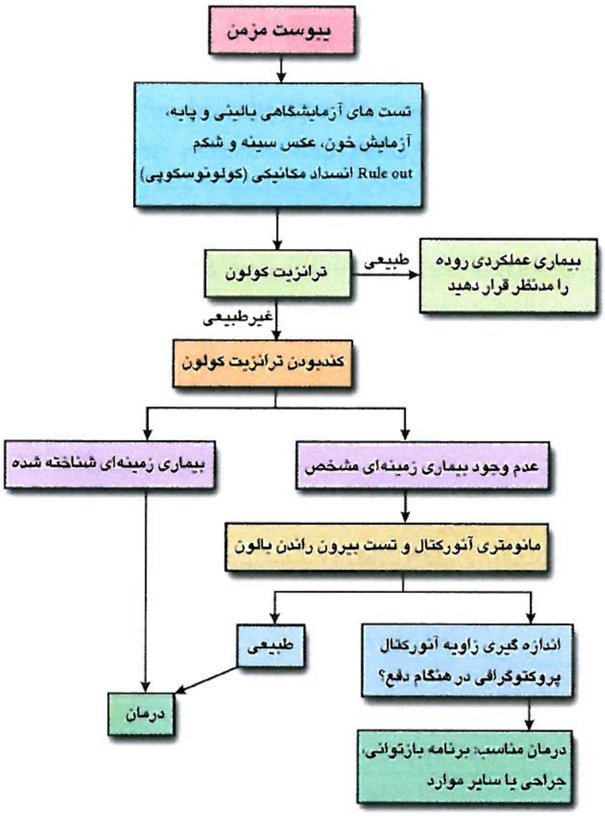
مثال خانم ۵۱ ساله‌ای با یبوست مزمن مقاوم به درمان مراجعه کرده است. کولونوسکوپی و سایر بررسی‌های آزمایشگاهی نرمال گزارش شده است. در بررسی ترانزیت کولون پس از ۵ روز ۶۰٪ از مارکرهای حاجب دفع گردیده است و بیش از ۳۰٪ از مارکرهای حاجب در رکتوم باقی مانده است. قدم بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه کرمان ـ مرداد ۹۰)*

الف) پروکتوگرافی حین دفع   ب) مانومتری رکتوم

ج) الکترومیوگرافی آنورکتال   د) آندوسونوگرافی رکتوم

الف **ب** ج د

مثال آقای ۶۰ ساله با یبوست مزمن به درمانگاه گوارش مراجعه کرده است، سابقه مصرف سیگار و ابتلا به فشارخون را ذکر می‌کند که تحت درمان با آملودیپین است. معاینات، آزمایشات و سونوگرافی، طبیعی است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ آذر ۱۴۰۱)*



شکل ۵-۲. Management بیمار مبتلا به یبوست

الف) CT-Scan اسپیرال شکم با ماده حاجب

ب) بررسی زمان ترانزیت کولون

ج) کولونوسکوپی

د) مانومتری مقعد

توضیح: با توجه به الگوریتم ارائه شده در ارزیابی **یبوست مزمن** بعد از انجام تست‌های آزمایشگاهی و عکس سینه و شکم، جهت Rule out انسداد مکانیکی باید **کولونوسکوپی** انجام شود. در Case مورد نظر سئوال با توجه به **سن بیمار** و ابتلا به **یبوست مزمن**، کولونوسکوپی اندیکاسیون دارد.

الف ب **ج** د

مثال آقای ۴۵ ساله با یبوست از چند سال قبل مراجعه کرده‌اند. در بررسی‌های اوّلیه آزمایشات و کولونوسکوپی، یافته غیرطبیعی نداشت. اقدام بعدی جهت بررسی ایشان کدام است؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ آبان ۱۴۰۰)*

الف) ترانزیت کولون   ب) مانومتری آنورکتال

ج) پروکتوگرافی   د) بررسی دفع بالون

الف ب ج د

مثال خانم ۵۳ ساله با سابقه یبوست از ۱۰ سال قبل که در بررسی‌های انجام شده آزمایشات، گرافی، کولونوسکوپی و ترانزیت کولون طبیعی بوده است، اقدام بعدی کدام است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۱۴۰۰)*

الف) پروکتوگرافی   ب) مانومتری و تست دفع بالون

ج) ارجاع جهت برنامه‌های بازتوانی   د) بررسی بیشتری لازم نیست.

الف **ب** ج د

مثال خانم ۴۰ ساله، از ۶ ماه قبل دچار نفخ، درد شکم و یبوست شده است. درد با اجابت مزاج کاهش می‌یابد. تست‌های روتین و کولونوسکوپی طبیعی است. در ترانزیت تایم کولون، بیش از ۸۰٪ مارکرهای رادیواپاک دفع شده‌اند. پدر بیمار بخاطر پولیپ آدنوماتوز کولون، پولیپکتومی گردیده است. بهترین اقدام در این مرحله کدام است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۹۷)*

الف) درمان علامتی بدون بررسی بیشتر
ب) انجام مانومتری آنورکتال
ج) معرفی به جراح جهت کولکتومی
د) انجام Balloon expulsion test

الف ب ج د

مثال خانم ۷۵ ساله با سابقه یبوست از سال‌ها پیش که از ملین‌های مختلف استفاده می‌کرده است؛ با شکایت تشدید یبوست از دو ماه قبل مراجعه کرده است. در کولونوسکوپی انجام شده، تمام کولون توسط پیگمان‌های زرد و قهوه‌ای پوشیده گردیده است. عارضه فوق مربوط به کدام دارو است؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ تیر ۹۷)*

الف) لاکتولوز
ب) پلی‌اتیلن‌گلیکول
ج) سنا
د) هیدروکسید منیزیوم

الف ب **ج** د

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- استافیلوکوک اورئوس، باسیلوس سرئوس و کلستریدیوم پرفرینژنس با مکانیسم **توکسین از پیش‌ساخته شده** موجب اسهال می‌شوند.

۲- استافیلوکوک اورئوس و **باسیلوس سرئوس** در طی **۱ تا ۸ ساعت** پس از خوردن **غذای آلوده** موجب **اسهال آبکی، استفراغ و درد شکمی** می‌شوند. **تب خفیف** ممکن است در این گروه وجود داشته باشد.

۳- استافیلوکوک اورئوس در **سس مایونز و کرم‌ها** و باسیلوس سرئوس در **برنج و غذاهایی که دو مرتبه گرم می‌شوند**، رشد می‌کند.

۴- E.coli انتروهموراژیک (O157:H7) و **شیگلا** می‌توانند موجب بروز **سندرم همولیتیک ـ اورمیک (HUS)** شوند.

۵- برنج آلوده و دیگر غذاهای مجدداً گرم شده اگر موجب اسهال شوند عامل آن **باسیلوس سرئوس** است.

۶- کلستریدیوم دیفیسیل (کولیت سودوممبرانو) شایع‌ترین علت **اسهال در بیمارستان‌ها و مراکز نگهداری** است. علت آن مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل **کلیندامایسین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها** است. درمان این عارضه **قطع آنتی‌بیوتیک‌های قبلی و تجویز وانکومایسین یا مترونیدازول** می‌باشد.

۷- E-Coli انتروهموراژیک (O157:H7) و **شیگلا** علاوه بر اسهال می‌توانند سبب **سندرم همولیتیک ـ اورمیک** شوند.

۸- اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد (بررسی میکروسکوپی مدفوع یا Stool Exam) عبارتند از:

- **اسهال شدید همراه با دهیدراتاسیون**
- **اسهال خونی آشکار (Gross)**
- **تب مساوی یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد**
- **مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک**
- **اسهال بیش از ۴۸ ساعت بدون بهبودی**
- **بروز موارد جدید اسهال در جامعه**
- **همراهی با درد شدید شکمی در افراد بالای ۵۰ سال**
- **سن بیشتر یا مساوی با ۷۰ سال**
- **وجود نقص ایمنی**

۹- جایگزینی **مایع و الکترولیت (مایعات ایزواسمولار)** مهمترین اقدام در درمان تمام انواع **اسهال حاد** است.

۱۰- در اسهال **تقریباً شدید غیرخونی و فاقد تب** می‌توان از داروهایی نظیر **لوپرامید** جهت کنترل علائم استفاده کرد ولی در **اسهال‌های خونی و تب‌دار (دیسانتری تب‌دار)** حق استفاده از لوپرامید را نداریم.

۱۱- در ۲ مورد زیر می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌تراپی تجربی استفاده نمود:
الف) اسهال خونی تب‌دار (دیسانتری تب‌دار): **سیپروفلوکساسین**
ب) در موارد مشکوک به ژیاردیا: **مترونیدازول**

۱۲- شایعترین علت ایجاد اسهال پایدار، **ژیاردیا** است.

۱۳- در افراد High risk زیر هنگام **مسافرت به مناطق پرخطر** باید جهت پروفیلاکسی از اسهال، آنتی‌بیوتیک تجویز کرد:
الف) افراد مبتلا به نقص ایمنی، **ب)** مبتلایان به IBD (بیماری‌های التهابی روده)، **ج)** مبتلایان به هموکروماتوز، **د)** آکلریدری معده

۱۴- آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای مسافران استفاده می‌شوند، عبارتند از: **سیپروفلوکساسین، آزیترومایسین و ریفاکسیمین**

۱۵- دو ویژگی مهم و کاراکتریستیک **اسهال ترشحی**، عبارتند از:
الف) با وجود روزه‌داری (ناشتا بودن) ادامه می‌یابد.
ب) شکاف اسمزی مدفوع وجود ندارد.

۱۶- دو ویژگی مهم و کاراکتریستیک **اسهال اسمزی**، عبارتند از:
الف) با روزه‌داری قطع می‌شود.
ب) شکاف اسمزی در مدفوع وجود دارد.

۱۷- **کمبود لاکتاز** یکی از شایعترین علل **اسهال اسمزی مزمن** در بالغین است.

۱۸- شکاف اسمزی مدفوع از رابطه زیر به دست می‌آید:
(پتاسیم مدفوع + سدیم مدفوع) × ۲ - اسمولالیته سرم (۲۹۰)

۱۹- هر بیمار **میانسال** یا **مسن** دچار **اسهال التهابی مزمن** (به خصوص **خونی**) باید جهت Rule out تومورهای کولورکتال، **کولونوسکوپی و بیوپسی** شود.

۲۰- در برخورد با **اسهال مزمن** اگر اسهال مزمن همراه با **دفع خون از رکتوم** بوده و یا با **هموگلوبین پائین** همراه باشد حتماً باید **کولونوسکوپی و بیوپسی** جهت Rule out کانسر کولون انجام شود.

۲۱- در اسهال‌های ناشی از سوءجذب اسیدهای صفراوی، از **کلستیرامین** استفاده می‌شود.

۲۲- اگر **یبوست** با موارد زیر همراه باشد، حتماً باید **کولونوسکوپی** انجام شود: **الف) کاهش وزن، ب) خونریزی از رکتوم، ج) آنمی**، به ویژه اگر بیمار مورد نظر **بالای ۴۰ سال** داشته باشد. اگر کولونوسکوپی **طبیعی** باشد، اقدام بعدی جهت بررسی یبوست بررسی **ترانزیت کولون** است. اگر ترانزیت کولون کُند باشد، اقدام بعدی **مانومتری آنورکتال و تست بیرون راندن بالون** خواهد بود. در بیشتر از ۹۰٪ موارد، یبوست به **مصرف زیاد مایعات، ورزش و اضافه کردن فیبر به رژیم غذایی (۲۵-۱۵ گرم در روز)** پاسخ می‌دهد.

۲۳- درصورت مصرف ملین‌های آنتراکینون (مثل **Sena** یا **Cascara**) برای درمان یبوست، در مخاط کولون، **هیپرپیگمانتاسیون‌هایی** ایجاد می‌شود که به آن **ملانوز کولی** گفته می‌شود.

۳

خونریزی‌های گوارشی

آنالیز آماری سئوالات فصل ۳

درصد سئوالات فصل ۳ در ۲۰ سال اخیر: ۵/۹۵٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ نحوه برخورد با خونریزی‌های گوارشی فوقانی و تحتانی، **۲**ـ الگوریتم‌های مربوطه **(۴-۳ و ۵-۳)**

توجه: همکاران گرامی نحوه برخورد با خونریزی‌های گوارشی فوقانی و تحتانی به ویژه الگوریتم‌های آن بسیار مهم هستند.

اهمیت و طبقه‌بندی

■ اهمیت: خونریزی‌های گوارشی شـایعترین بیماری دستگاه گوارش هسـتند که موجب بسـتری شـدن در بیمارسـتان می‌شـوند. علت مرگ در خونریزی گوارشی بیشتر به علت **بیماری زمینه‌ای** می‌باشد و نه خونریزی.

■ طبقه‌بندی: خونریزی گوارشـی براسـاس محل خونریزی به ۳ گروه طبقه‌بندی می‌شود:

- **خونریزی گوارشی فوقانی (UGIB):** از منشاء مری، معده یا دئودنوم
- **خونریزی گوارشی تحتانی (LGIB):** از منشاء کولون یا روده کوچک
- **خونریزی گوارشی با منشاء نامعلوم (Obscure)**

مثال شـایع‌ترین علت **مـرگ** در بیمار مبتلا به **خونریزی حاد گوارشـی** کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) تشدید بیماری زمینه‌ای

ب) شوک ناشی از خونریزی

ج) عوارض ناشی از مداخله جراحی یا آندوسکوپی

د) عوارض ناشی از تزریق خون

الف ب ج د

نشانه‌شناسی

خونریزی گوارشی به دو شکل خونریزی آشکار و مخفی تظاهر می‌یابد.

■ خونریزی آشکار: با علائم زیر مشخص می‌شود:

۱- هماتمز: استفراغ خون روشن یا موادی با زمینه قهوه‌ای (Coffee grounds)

۲- ملنا: مدفوع قیری، سیاه رنگ و بدبو

۳- هماتوشزی: دفع خون قرمز روشن یا آلبالویی مایل به قرمز از رکتوم

■ خونریزی مخفی: با علائم زیر تظاهر می‌یابد:

۱- خونریزی مخفی گوارشـی که به وسیله تسـت **خـون مخفی مدفوع**[1] یا وجود **فقرآهن** تشخیص داده می‌شود.

۲- علائم **از دست دادن خون یا آنمی** (مانند سیاهی رفتن چشم، سنکوپ، آنژین یا تنگی نفس) که ممکن است تنها تظاهر خونریزی باشند.

منشاء خونریزی‌های گوارشی فوقانی

■ زخم پپتیک: شـایعترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، **زخم پپتیـک** بوده که علت **۵۰٪** موارد بسـتری در بیمارسـتان به‌علـت خونریزی گوارشی فوقانی است. یافته‌های کاراکتریستیک زخم پپتیک در آندوسکوپی از نظر پیش‌آگهی اهمیت داشته و به صورت زیر دسته‌بندی می‌شوند:

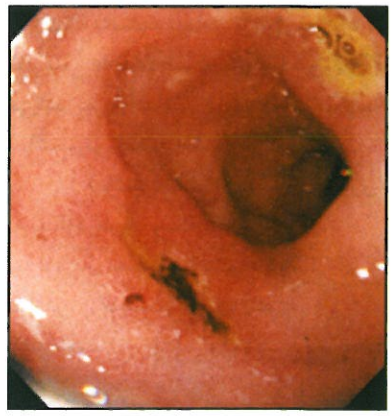
۱- وجـود رگ قابـل رؤیـت بـدون خونریـزی در قاعده زخم یا مشـاهده خونریزی فعال: این گروه که **۲۰٪** موارد را شـامل می‌شـوند و در **گروه پرخطر** قرار دارند. یک سوم این بیماران اگر به‌طور محافظه‌کارانه (Conservative) درمان شـوند، به جراحی اورژانس نیاز پیدا می‌کننـد. در این بیماران **درمان با آندوسـکوپی** (از طریق الکتروکوآگولاسـیون، پروب حرارتی یا تزریق الکل یا اپی‌نفرین ۱/۱۰۰۰۰) و یا **بسـتن رگ خونریـزی دهنده** به کاهش خونریزی، مدت زمان بستری شدن، میزان مرگ و میر و هزینه منجر خواهد شد.

۲- زخم‌هایـی بـا قاعـده تمیـز (Clean base): در ایـن مـوارد میزان عود خونریـزی تقریباً صفر اسـت و می‌توان بعد از Stable شـدن وضعیت همودینامیک و انجام آندوسکوپی، بیمار را **مرخص** کرد.

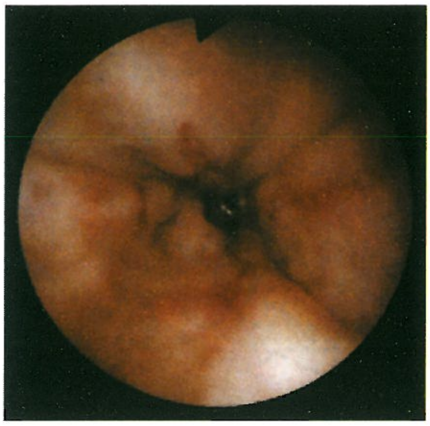
۳- بیمـاران با یافتـه‌هـای **Low risk (لکه پیگمانته مسـطح، یا زخم با قاعده تمیز)** به درمان آندوسکوپیک نیاز ندارند و درمان با **دوز استاندارد PPI خوراکی** کفایت می‌کند.

■ داروهـای PPI: از انفوزیـون مـداوم داخـل وریـدی **اُمپـرازول High-dose** (دوز بولوس ۸۰mg وسپس انفوزیون ۸mg/h)، جهت افزایش pH معده به بیشتر از ۶، پایداری لخته و در نتیجه کاهش خونریزی مجدد و میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به زخم‌های High Risk (خونریزی فعال، رگ قابل رؤیت بدون خونریزی و لخته چسـبیده به زخم) استفاده می‌شود **(شـکل ۱-۳)**. همچنین می‌توان به جای انفوزیون PPI از داروهای **PPI به صورت High dose و متناوب (دوره‌ای)** استفاده کرد.

1- Fecal occult blood test



شکل ۱-۳. زخم دئودنوم



شکل ۲-۳. پارگی مالوری ویس

● **نحوه جلوگیری از خونریزی مجدد زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی):** ۱۰ تا ۵۰٪ مبتلایان به زخم پپتیک خونریزی دهنده اگر با استراتژی‌های پیشگیری‌کننده درمان نشوند در طی **سال آینده** مجدداً دچار خونریزی خواهند شد. جهت جلوگیری از عود خونریزی باید بر ۳ عامل اصلی در پاتوژنز زخم که شامل **هلیکوباکتر پیلوری، NSAIDs و اسید** می‌باشد، توجه کرد. حال با این مقدمه، اقدامات زیر باید جهت جلوگیری از عود انجام شود:

۱- **ریشه‌کنی و درمان H.Pylori** میزان عود خونریزی را شدیداً کم کرده و به **کمتر از ۵٪** کاهش می‌دهد.

۲- در بیمارانی که NSAIDs مصرف می‌کنند و به خونریزی مبتلا شده‌اند، حتی‌الامکان باید NSAIDs **قطع شود**. اما اگر بیمار مجبور به ادامه مصرف NSAIDs باشد، درمان باید شامل **یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) به همراه یک مهارکننده پمپ پروتون** باشد.

۳- مبتلایان به **بیماری قلبی ـ عروقی ثابت شده** که با خوردن **آسپیرین Low-dose** دچار خونریزی از زخم پپتیک گردیده‌اند؛ **باید هرچه سریعتر بعد از اپیزود خونریزی دوباره مصرف آسپیرین را شروع نمایند (۱ تا ۷ روز بعد از خونریزی)**، چرا که شروع سریع آسپیرین با کاهش مرگ‌ومیر در طی ۸ هفته همراه است.

۴- برخلاف مورد بالا که فرد بیماری قلبی ثابت شده دارد، اگر کسی برای **پیشگیری اوّلیه** از بیماری قلبی و عروقی، **آسپیرین** مصرف می‌کند و دچار خونریزی شود، **این فرد باید آسپیرین را قطع کند.**

۵- بیماران مبتلا به خونریزی **غیرمرتبط با H.Pylori یا NSAIDs** باید تحت درمان با **PPI** برای **تمام عمر** قرار گیرند **(۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ پارگی مالوری ویس

● **اپیدمیولوژی:** پارگی مالوری ویس عامل **۲ تا ۱۰٪** از موارد بستری ناشی از خونریزی‌های گوارشی فوقانی است.

● **علائم بالینی:** **استفراغ، اُغ‌زدن یا سرفه** قبل از هماتمز به ویژه در **افراد الکلی** شرح‌حال کلاسیک این بیماران است. این پارگی در **۸۰ تا ۹۰٪** موارد به صورت **خودبخود** بهبود می‌یابد و فقط در **صفر تا ۱۰٪** موارد **عود** می‌کند **(شکل ۲-۳).**

● **درمان**

۱- اگر **خونریزی فعال** داشته باشد، **درمان آندوسکوپیک** انجام شده و بیمار به مدت **۱ تا ۲ روز** در بیمارستان بستری می‌گردد. در طی بستری به مدت **۱ روز رژیم غذایی مایعات صاف** باید تجویز شود.

۲- اگر **خونریزی فعال نداشته باشد**؛ درمان آندوسکوپیک لازم نبوده و فقط در صورت وجود تهوع به بیمار **داروی ضداستفراغ** داده می‌شود. بیمار بعد از آندوسکوپی از بیمارستان مرخص می‌شود. رژیم غذایی این بیماران، **رژیم معمولی** است.

▣ واریس مری

● **اپیدمیولوژی:** عامل **۲ تا ۴۰٪** از موارد بستری به‌علت خونریزی گوارشی فوقانی، **واریس مری** است.

● **اهمیت:** پیش‌آگهی واریس مری نسبت به سایر علل خونریزی گوارشی فوقانی **بدتر** است.

● **درمان**

۱- درمان واریس مری شامل **لیگاسیون آندوسکوپیک** به همراه تجویز داروی وازواکتیو وریدی **(اکترئوتاید ۵۰µg بولوس و ۵۰µg در ساعت انفوزیون وریدی به مدت ۲ تا ۵ روز)** است. **ترکیب درمان دارویی و آندوسکوپیک** به منظور کاهش خونریزی مجدد بر هر یک از درمان‌ها به تنهایی ارجحیت دارد.

۲- در درازمدت، درمان با **بتا بلوکرهای غیرانتخابی** به همراه **لیگاسیون آندوسکوپیک** توصیه می‌شود.

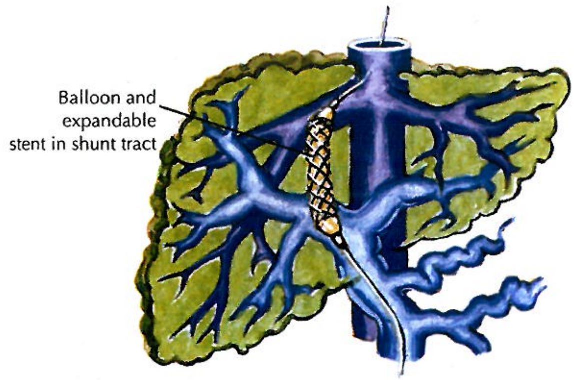
۳- در بیمارانی که با وجود درمان آندوسکوپیک و دارویی، خونریزی پایدار و راجعه دارند، **TIPS** باید کارگذاری شوند.

۴- در مبتلایان به بیماری کبدی پیشرفته (کلاس Child B و Child C با امتیاز ۱۰ تا ۱۳)، **کارگذاری TIPS** در **۱ تا ۲ روز اوّل** بستری اندیکاسیون دارد چرا که نسبت به درمان دارویی و آندوسکوپیک با کاهش بیشتری در خونریزی مجدد و مورتالیتی همراه بوده است **(شکل ۳-۳).**

۵- خونریزی ناشی از **واریس معده** در بیماران سیروتیک را می‌توان با **تزریق آندوسکوپیک چسب بافتی** (مثل n-بوتیل سیانواکریلات) درمان نمود، اگر این روش در دسترس نبود از **TIPS** استفاده می‌شود.

! توجه هیپرتانسیون پورت، همچنین می‌تواند به جز **واریس مری**، موجب خونریزی از **واریس معده، واریس‌های روده کوچک و بزرگ، گاستروپاتی و انتروکولونوپاتی ناشی از هیپرتانسیون پورت** شوند.

▣ **بیماری‌های اروزیو:** اروزیون در آندوسکوپی به شکل **خراش‌هایی** در **لایه مخاطی (موکوس)** دیده می‌شوند. اروزیون موجب خونریزی شدید نمی‌شود؛ چرا که در لایه مخاطی، ورید و شریانی وجود ندارد.



شکل ۳-۳. TIPS

● **اتیولوژی**

۱- مصـرف NSAID (مهمتریـن علـت): ۵۰٪ از بیمارانـی کـه داروهای NSAID مصرف می‌کنند، ممکن است دچار گاستریت اروزیو شوند.

۲- مصرف الکل

۳- عفونت با H.Pylori

۴- اروزیون‌های استرسی

● **تظاهرات بالینی:** اروزیون در مری، معده و دئودنوم علت شایعی برای **خونریزی‌های خفیف** دسـتگاه گوارش فوقانی است. ازوفاژیت اروزیو معمولاً به علت **بیماری ریفلاکس** ایجاد می‌شود.

● **درمان**

۱- درمان آندوسکوپیک لازم نیست.

۲- درمان با داروهای PPI یکبار در روز

۳- رژیم غذایی معمولی

۴- ترخیص بلافاصله بعد از آندوسکوپی

▣ **آسیب مخاطی معده ناشی از استرس:** صدمات مخاط معده ناشی از **اسـترس** فقط در بیماران **بسیار بدحال** دیده می‌شـود. استرس‌های ناشی از **ترومای شدید، جراحی ماژور، سوختگی بیشـتر از یک سوم سطح بدن، وابسته بودن به تهویه با ونتیلاتور، کوآگولوپاتی و بیماری‌های ماژور اینترکرانیال** می‌تواند به این نوع خونریزی منجر شود. میزان مرگ و میر در این بیماران زیاد است.

نکته در صدمات مخاطی ناشی از اسـترس خونریزی قابل توجه رخ نمی‌دهد، مگر اینکه زخم وجود داشته باشد.

● **درمان:** جهت جلوگیری از خونریزی ناشـی از استرس، **داروهای PPI** از H2 بلوکرها مؤثرتر هسـتند ولی از نظر مورتالیتی و پنومونی بیمارستانی تفاوت مشخصی با هم ندارند.

مثال **مرد ۶۵ سـاله‌ای با سـابقه ۲ بار خونریزی شـدید گوارشی و زخم دوازدهه که در بررسـی‌های فعلـی و قبلی هلیکوباکتر پیلوری ندارد و سـابقه مصرف NSAIDs نیز منفی اسـت. جهت پیشگیری از خونریزی مجدد به شما مراجعه نموده است. پیشنهاد شما چیست؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) درمان PPI طولانی‌مدت　　ب) بررسی مجدد هلیکوباکتر پیلوری

ج) PPI خوراکی در صورت درد　　د) نیاز به اقدام خاصی نیست

الف ب ج د

مثال **آقای ۶۰ ساله با سابقه بیماری کرونری تحت درمان با آسپیرین که در حال حاضر از نظر قلبی Stable هست. بیمار با خونریزی گوارشی فوقانی به اورژانس مراجعه می‌کند. پس از اقدامات درمانی آندوسـکوپیک، کدام گزینه در مورد ادامه درمان با آسپیرین صحیح است؟**

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) یک هفته بعد از درمان آندوسکوپیک شروع شود.

ب) دو هفته بعد از درمان آندوسکوپیک شروع شود.

ج) یک ماه بعد از درمان آندوسکوپیک شروع شود.

د) مادام‌العمر قطع شود.

الف ب ج د

مثال **بیماری که مبتلا به سیروز پیشرفته است و در لیست انتظار پیوند کبـد قرار دارد بـا خونریزی‌های مکـرر و عودکننده از واریس‌هـای مری مراجعه می‌کند که علی‌رغم چند نوبت Band ligation واریس‌ها، خونریزی ادامه یافته است. کدامیک از درمان‌های زیر را پیشنهاد می‌کنید؟** *(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*

الف) شنت پورتوسیستمیک داخل کبدی (TIPS)

ب) تزریق زیرجلدی و منظم Octreotide هر ۶ ساعت

ج) شنت پورتوکاوال (Portocaval shunt)

د) اسکلروتراپی واریس‌های مری

الف ب ج د

مثال **آقای ۴۵ سـاله‌ای به علت هماتمز بستری شـده است. در معاینه افت فشـار خون وضعیتی، تاکیـکاردی، طحال بـزرگ و خواب‌آلودگی دارد. در آندوسـکوپی فوقانی اورژانسـی Spurting خون از واریس مری مشاهده شده اسـت. در آزمایشـات، پان‌سـیتوپنی و PT=15 ثانیه دارد. مناسب‌ترین اقدام درمانی کدام است؟** *(بورد داخلی ـ شهریور ۹۲)*

الف) اکترئوتاید وریدی　　ب) اسکلروتراپی واریس مری

ج) باند لیگیشن واریس مری　　د) اکترئوتاید وریدی و باند لیگیشن

الف ب ج **د**

مثال **کدامیـک از علـل خونریزی گوارشـی فوقانـی پیش‌آگهی بدتری نسبت به بقیه دارد؟** *(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) ضایعه دیولافوی　　ب) زخم معده

ج) زخم دئودنوم　　د) واریس مری

الف ب ج **د**

خونریزی با منشاء روده کوچک

▣ **تعریف:** اگر منشـاء خونریزی در **آندوسـکوپی فوقانی** و **کولونوسکوپی** کشـف نشـود به آن **خونریزی با منشـاء نامعلوم (Obscure)** گفته می‌شـود. منشـاء ۷۵٪ این خونریزی‌ها در **روده کوچک** بوده که خارج از دسترس توسط آندوسکوپی فوقانی است.

▣ **اپیدمیولوژی:** خونریزی از روده کوچـک، عامل ۵٪ از خونریزی‌های گوارشی می‌باشد.

▣ **اتیولوژی**

● **بزرگسالان:** شایعترین علل در بالغین، عبارتند از:

۱- اکتازی‌های عروقی

۲- نئوپلاسـم‌ها: تومور استرومایی گوارشی، کارسـینوئید، آدنوکارسینوم، لنفوم و متاستازها

۳- اروزیون‌ها و زخم‌های ناشی از NSAID

● **کودکان:** شـایعترین علت خونریـزی قابل توجـه از روده کوچک در کودکان، **دیورتیکول مکل** اسـت؛ با بالا رفتن سـن کـودک، میزان آن کاهش می‌یابد.

● **سـایرعلل:** سـایرعلل کمتر شـایع خونریزی از روده کوچک عبارتند از: بیمـاری کرون، عفونت، ایسـکمی، واسـکولیت، واریـس روده کوچک، دیورتیکول، اینتوساسپشـن، ضایعات Dieulafoy، فیسـتول آئورتوانتریک و کیست دوپلیکاسیون

▣ درمان

۱- اکتازی‌های عروق روده کوچک به کمک **آندوسکوپی** درمان می‌شوند. خونریزی مجدد شایع بوده و میزان آن ۴۵٪ در طی **۲۶ ماه** است.

۲- ترکیب **استروژن / پروژسترون** توصیه نمی‌شود، چرا که در پیشگیری از خونریزی مجدد مؤثر نیست.

۳- **اکترئوتایـد** مؤثـر بوده و اثرات مفیـدی دارد؛ اگرچـه کارآزمایی‌های تصادفی این اثرات را تائید نکرده‌اند.

۴- **تالیدومید** نیز اثرات مفیدی داشته است.

۵- ضایعات منفرد مثل **تومور** توسط **جراحی** درمان می‌شوند.

مثال **مرد ۷۰ سـاله‌ای که با آنمی و چند نوبت ملنا مراجعه نموده است؛ در بررسـی‌های آندوسـکوپیک و رادیولوژیک نکته‌ای یافت نشد. کدامیک از موارد زیر به عنوان عامل خونریزی وی بیشتر مطرح است؟**

(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)

الف) تومورهای روده بزرگ ب) دیورتیکل مکل

ج) اکتازی‌های عروقی د) زخم پپتیک

الف ب **ج** د

مثال **کدامیک از موارد زیر جزء علل شـایع خونریزی‌های گوارشی روده کوچک در بالغین نمی‌باشد؟**

(پرانترنی شهریور ۹۶ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) اکتازی‌های عروقی ب) تومورهای استرومایی

ج) تومورهای کارسینوئید د) واسکولیت‌ها

الف ب ج **د**

خونریزی با منشاء کولون

▣ تعریـف و اتیولوژی: شـایعترین علـت خونریزی از دسـتگاه گوارش تحتانی، **هموروئید** است. **فیشرآنال** می‌تواند درد و خونریزی اندکی ایجاد کند. بعـد از Rule out علل موضعی در ناحیه آنال (**هموروئید و فیشـر**) شـایع‌ترین علل خونریزی از دسـتگاه گوارش تحتانی در بالغین عبارتنـد از: **دیورتیکول، اکتازی‌های عروقی، نئوپلاسـم‌ها (آدنوکارسـینوما)، کولیت (ناشـی از عفونت، IBD، ایسکمی یا NSAIDs)، خونریزی بعد از پولیپکتومی و رادیوتراپی**

۱- شـایع‌ترین علت خونریزی از دسـتگاه گـوارش تحتانـی در بالغین، **هموروئید** است.

۲- شـایع‌ترین علت خونریزی قابل توجه کولون در کودکان و نوجوانان، **IBD و پولیپ‌های Juvenile** است.

۳- اکتازی‌های عروقی بیشتر در قسمت **پروگزیمال کولون افراد بالای ۷۰ سال** دیده می‌شوند.

▣ دیورتیکول: خونریـزی از دیورتیکـول **ناگهانی، معمـولاً بدون درد، بعضی اوقات Massive و اغلب از کولون راسـت** می‌باشـد. خونریزی ناشی از دیورتیکول در ۹۰٪ موارد **خودبه‌خود** قطع می‌شـود و در ۱۵٪ موارد در طی ۴ تا ۵ سال **عود** می‌کند.

نکته خونریزی **خفیف و مخفی**، کاراکتریستیک خونریزی از دیورتیکول نیست.

● **درمان:** درمان خونریزی ناشی از دیورتیکول مختلف بوده و به قرار زیر است:

۱- اگـر دیورتیکول در حال خونریزی در کولونوسـکوپی مشـاهده شـود: درمان آندوسکوپیک

۲- اگـر دیورتیکـول در حـال خونریـزی در آنژیوگرافـی مشـاهده گردد: آمبولیزاسیون شریانی

۳- اگر خونریزی عود کند یا پایدار بماند: رزکسـیون جراحی سـگمانی که خونریزی می‌کند.

▣ اکتازی‌های کولون: در **افراد مُسـن** خونریـزی از اکتازی‌های عروقی کولون راسـت، ممکن است **مخفی** یا **آشکار** باشـد. این خونریزی‌ها تمایل به **مزمن** شـدن دارند و فقـط در بعضی از موارد از نظـر همودینامیک قابل توجه می‌باشـند. درمان اکتازی‌ها به روش **آندوسـکوپی** می‌باشـد. **آمبولیزاسیون شریانی به کمک کاتتر** نیز برای درمان اکتازی‌های کولون به کار برده می‌شود. در موارد خونریزی شدید، پایدار و مقاوم به سایر درمان‌ها، جراحی اندیکاسیون می‌یابد.

● **سندرم Heyde:** به **اکتازی‌های عروقی خونریزی دهنده و تنگی آئورت**، سـندرم Heyde گفته می‌شـود. این بیمـاران از **تعویض دریچه آئورت** سـود می‌برند.

مثال **شـایع‌ترین علت خونریزی گوارشـی تحتانی در یک مرد ۳۶ ساله چیست؟**

(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) هموروئید ب) فیشر آنال

ج) دیورتیکولوز کولون د) کانسر سیگموئید

الف ب ج د

مثال **مرد ۷۵ سـاله با خونریزی حجیم بدون درد از رکتوم از یک ساعت قبل به اورژانس مراجعه کرده است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟**

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)

الف) کولیت ایسکمیک ب) دیورتیکولوز

ج) کانسر رکتوم د) هموروئید

الف **ب** ج د

یادداشت

چگونگی برخورد با بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی

ارزیابی اوّلیه

۱- بهتریــن روش ارزیابی بیمار مبتلا به خونریزی گوارشــی، اندازه‌گیری **ضربان قلب و فشــارخون** اســت **(۱۰۰٪ امتحانی)**. به علت کاهش متناسب پلاســما و گلبول قرمز، میزان **هموگلوبین** در اوائــل خونریزی **طبیعی یا فقط مختصری کاهش یافته اســت** و ممکن است **۷۲ ســاعت** لازم باشد تا میزان هموگلوبین اُفت کند.

۲- بیماران دارای **خونریزی آهسته و مزمن گوارشی** ممکن است علی‌رغم ضربان قلب و فشــارخون طبیعی، **میزان هموگلوبین بســیار پائینی** داشــته باشــند. با ظهور **آنمی فقرآهــن** میزان **MCV کاهش** و میزان **RDW افزایش** می‌یابد.

نکته‌ای بسیار مهم تزریــق خــون هنگامی اندیکاسیون دارد کــه **هموگلوبین کمتر از 7 gr/dl** باشد.

مثال بهتریــن روش **ارزیابــی اوّلیه شــدت خونریــزی** در یــک بیمار با **خونریزی گوارشی** کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) اندازه‌گیری فشارخون و ضربان قلب بیمار

ب) گذاشتن NG-Tube

ج) اندازه‌گیری سطح هموگلوبین

د) آندوسکوپی فوقانی

الف ب ج د

مثال آقای ۳۵ ســاله‌ای با شــکایت هماتمز و ملنا بــه اورژانس مراجعه نموده است. **فشارخون ۹۵/۴۵ میلی‌متر جیوه، نبض ۱۱۰ در دقیقه و تست تیلت مثبت** است. اقدام مناسب درمانی بعدی کدام است؟

(پرانترنی ـ شهریور ۸۹)

الف) Packed cell ایزوگروپ
ب) پانتوپرازول وریدی
ج) پلاسمای منجمد تازه (FFP)
د) نرمال سالین سریع

الف ب ج **د**

مثال خانم ۲۸ ساله با ملنا از ۳ روز قبل و Hb=9، تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرد که زخم با لخته چســبیده تمیز در بولب دئودنوم دیده می‌شــود. کدام اقدام نادرست است؟

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) تزریق یک واحد خون هم‌گروه

ب) مصرف پنتوپرازول وریدی

ج) NPO کردن بیمار به مدت ۲۴ ساعت

د) تست برای میکروب هلیکوباکتر

الف ب ج د

افتراق خونریزی گوارشی فوقانی از تحتانی

۱- **هماتمز** نشانه خونریزی قسمت **فوقانی** دستگاه‌گوارش **(بالاتر از لیگامان تریتز)** اســت. ملنا بر وجود خون حداقل به مدت **۱۴ ســاعت (تــا ۳ تا ۵ روز)** در دستگاه گوارش دلالت دارد. هر چه منشاء خونریزی **پروگزیمال‌تر** باشد، احتمال **ملنا** بیشتر است. **هماتوشزی** نشــاندهنده خونریزی از **دستگاه گوارش تحتانی** اســت اما اگر خونریزی دســتگاه گوارش فوقانی آنقدر وسیع باشد که فرصت ایجاد ملنا نباشد، به صورت هماتوشزی تظاهر می‌یابد.

۲- اگــر تظاهر خونریزی دســتگاه گوارش فوقانی به صورت **هماتوشــزی** باشد با **عدم ثبات همودینامیک** و **کاهش هموگلوبین** همراه است.

۳- خونریزی در **روده کوچک** به شکل **ملنا** یا **هماتوشزی** تظاهر می‌یابد.

۴- سایر شــواهد به نفع خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی شامل **تشدید صداهــای روده‌ای و بــالا رفتــن BUN (به علت کاهش حجم پلاســما و جذب پروتئین‌های خون از روده کوچک)** هستند.

۵- در ۱۵٪ از مبتلایــان به خونریزی از دســتگاه گــوارش فوقانی ممکن است آسپیراســیون نازوگاستریک **غیرخونی** باشــد. در مواردی که مواد آسپیره شــده به ظاهر غیرخونی است، بررسی آزمایشگاهی از لحاظ وجود خون مخفی هیچگونه ارزش بالینی ندارد.

مثال در تشــخیص **خونریزی گوارشی فوقانی از تحتانی**، گزینه **غلط** کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) هماتوشزی همواره نشان‌دهنده خونریزی گوارشی تحتانی است.

ب) خونریزی از روده کوچک ممکن است بصورت ملنا یا هماتوشزی باشد.

ج) افزایش BUN در حضور کراتینین نرمال، نشــانگر خونریزی گوارشــی فوقانی است.

د) افزایش صداهای روده، نشان‌دهنده خونریزی گوارشی فوقانی است.

الف ب ج د

چگونگی برخورد با خونریزی گوارشی فوقانی

۱- ویژگی‌هایــی که در ابتــدا پیش‌بینی‌کننده خونریــزی مجدد و مرگ هستند، عبارتند از:

الف) اختلالات همودینامیک: تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون

ب) سن بالا

ج) بیماری‌های همراه

۲- در هنگام مراجعه می‌توان **انفوزیون PPI** را به علل زیر در نظر گرفت:

الــف) موجب کاهش مشــاهده نشــانه‌های زخــم High risk مثل خونریزی فعال می‌شود.

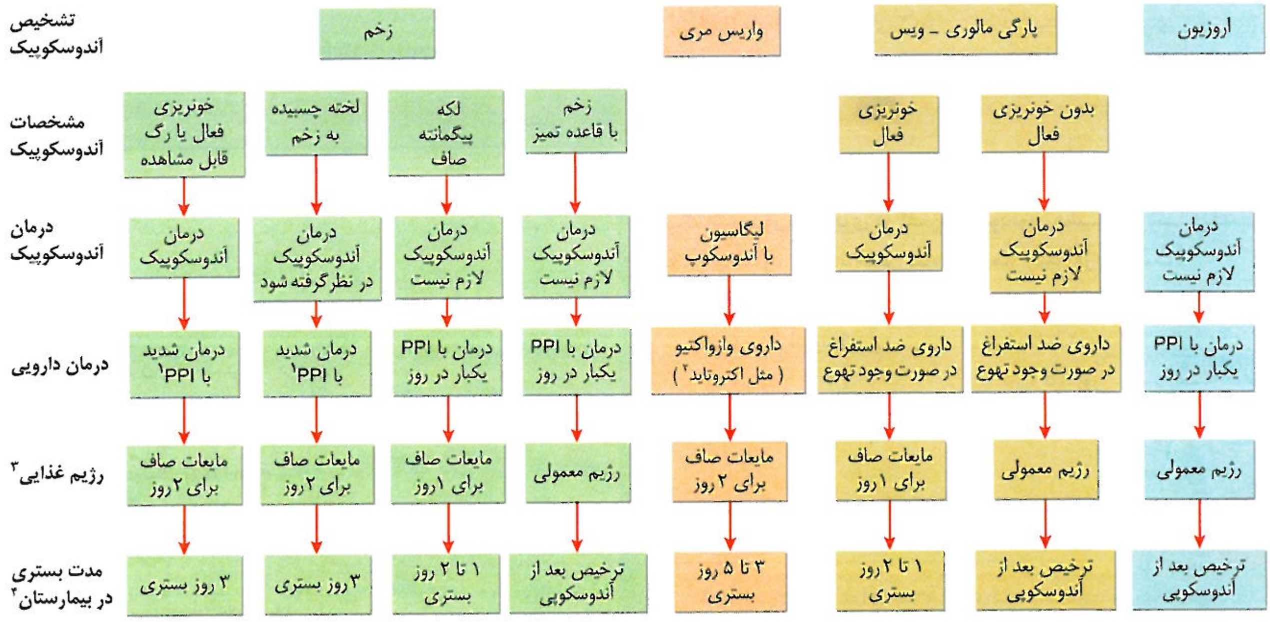
ب) نیاز به درمان آندوسکوپیک را کاهش می‌دهد.

ج) ولــی پیامدهای بالینی مثل ادامه خونریزی، عمل جراحی یا مرگ را کاهش نمی‌دهد.

۳- تجویــز **اریترومایســین 250 mg** (یک محرک حرکت دســتگاه GI) بــه صورت **وریدی** تقریباً **۳۰ تا ۹۰ دقیقه قبل از آندوســکوپی** لازم اســت تا با آندوسکوپی بهتر بتوانیم دستگاه گوارش را ببینیم. تجویز اریترومایسین قبل از آندوسکوپی دارای منافع زیر است:

الف) کاهش مدت بستری

ب) کاهش نیاز به تکرار آندوسکوپی



۱ـ بولوس وریدی (۸۰mg)، سپس انفوزیون (۸ mg هرساعت) به مدت ۳ روز؛ یا بولوس خوراکی یا وریدی (۸۰mg) و سپس دوزهای بالای منقطع (۸۰-۴۰mg دو بار در روز یا ۴۰mg، ۳ بار در روز) به مدت ۳ روز. سپس در روزهای ۴ تا ۱۴، PPI دوبار در روز و سپس PPI یکبار در روز

۲ـ بولوس وریدی ۵۰µg و سپس انفوزیون ۵۰µg در ساعت برای ۲ تا ۵ روز

۳ـ رژیم غذایی بعد از آندوسکوپی به شرطی که بیمار تهوع و استفراغ نداشته باشد.

۴ـ طول مدت بستری بعد از آندوسکوپی به شرط اینکه بیمار Stable بوده، خونریزی قطع شده باشد و بیماری‌های دیگری که احتیاج به بستری در بیمارستان دارد را نداشته باشد.

شکل ۴-۳. الگوریتم نحوه برخورد با مبتلایان به خونریزی حاد دستگاه گوارش فوقانی براساس یافته‌های آندوسکوپی (۱۰۰٪ امتحانی)

۴- در بیماران **سیروتیک** که با خونریزی گوارشی فوقانی مراجعه می‌کنند در بدو مراجعه باید تحت درمان **آنتی‌بیوتیکی** قرار گیرند **(مثل سفتریاکسون)** و یک داروی **وازواکتیو وریدی** (مثل **اکتریوتاید**) دریافت کنند **(۱۰۰٪ امتحانی)**. آنتی‌بیوتیک موجب **کاهش عفونت باکتریایی، خونریزی مجدد و مرگ و میر** در این بیماران می‌شود. داروهای وازواکتیو، کنترل خونریزی در ۱۲ ساعت اوّل بعد از مراجعه را بهبود می‌بخشد.

۵- در بیشتر بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی، **آندوسکوپی فوقانی** باید طی **۲۴ ساعت** انجام شود، حتی در بیماران High-risk، انجام آندوسکوپی بسیار فوری (طی ۶ ساعت) موجب بهبود نتایج بالینی نمی‌شود.

۶- آندوسکوپی زودهنگام در **بیماران Low-risk (با همودینامیک Stable و بدون بیماری همراه شدید)**، یافته‌های Low-risk را نشان می‌دهد که عبارتند از: **زخم با قاعده تمیز، اروزیون، پارگی مالوری-ویس بدون خونریزی فعال**. با مشاهده این موارد، ۴۰٪ و بیشتر این بیماران قابل ترخیص بوده و مدت زمان بستری آنها کاهش می‌یابد.

۷- در بیماران دارای یافته‌های High-risk در آندوسکوپی (مثل **واریس، زخم با خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده**)، درمان هموستاتیک با **آندوسکوپ** مفید است **(شکل ۴-۳)**.

▣ **ترخیص از اورژانس:** ترخیص بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی از اورژانس براساس **سیستم امتیازدهی Glasgow-Blatchford** است. محدوده امتیازات براساس **جدول ۱-۳** از صفر تا ۲۳ می‌باشد. بیمارانی که امتیاز **صفر تا یک** دارند، از اورژانس ترخیص شده و تحت درمان سرپایی قرار می‌گیرد.

مثال **بیمار آقای ۵۰ ساله با سابقه سیروز ناشی از هپاتیت B با دفع مدفوع سیاه رنگ مراجعه نموده است. در معاینه، بیمار رنگ پریده است و فشارخون 110/70 mmHg بدون تغییرات ارتوستاتیک دارد. در آزمایش Hb=11.5g/dl، INR=1.3 دارد. پس از گذاشتن لوله معده، خون تیره خارج شده با شستشو سریع پاک می‌شود. پس از شروع مایعات وریدی، مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟**
(پرانترنی ـ شهریور۹۰)

الف) تجویز ویتامین K و FFP وریدی

ب) تجویز گلبول قرمز متراکم

ج) درخواست آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی

د) گذاشتن سوند بلاک‌مور در مری

الف ب ج د

مثال **خانم ۷۶ ساله به علت ملنا در اورژانس بستری شده است. بعد از درمان با پانتوپرازول وریدی و احیاء با مایعات تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرند و یک زخم ۱/۵×۱/۵cm با قاعده تمیز در ناحیه انتروم رؤیت می‌شود که بیوپسی متعدد انجام می‌شود. بهترین گزینه در برخورد با بیمار کدام است؟**
(پرانترنی میان‌دوره ـ دی ۹۷)

الف) ادامه بستری بیمار و درمان با پانتوپرازول وریدی

ب) ادامه بستری بیمار و درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

ج) ترخیص بیمار، درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و آندوسکوپی مجدد ماه آینده

د) ترخیص بیمار، درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و پیگیری با تست تنفسی اوره‌آز

الف ب ج د

جدول ۱-۳. سیستم امتیازدهی Glasgow-Blatchford

مارکرهای پذیرش	امتیاز
BUN (mg/dl)	
۱۸/۲ تا کمتر از ۲۲/۴	۲
۲۲/۴ تا کمتر از ۲۸	۳
۲۸ تا کمتر از ۷۰	۴
مساوی یا بیشتر از ۷۰	۶
هموگلوبین (g/dl)	
۱۲ تا کمتر از ۱۳ در مردان و ۱۰ تا کمتر از ۱۲ در زنان	۱
۱۰ تا کمتر از ۱۲ در مردان	۳
کمتر از ۱۰	۶
فشار خون سیستولیک (mm/Hg)	
۱۰۰ تا ۱۰۹	۱
۹۰ تا ۹۹	۲
کمتر از ۹۰	۳
سرعت ضربان قلب (ضربان در دقیقه)	
مساوی یا بیشتر از ۱۰۰	۱
مارکرهای دیگر	
ملنا	۱
سنکوپ	۲
بیماری کبدی	۲
نارسایی قلبی	۲

مثال آقای ۴۰ ساله به علت ملنا به اورژانس مراجعه کرده است. در آندوسکوپی انجام شده Antral ersions گزارش شده است. کدام گزینه برای درمان وی صحیح است؟

(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۰)

الف) No endoscopic theraphy, Once daily PPI, Regular diet

ب) No endoscopic theraphy, Twice daily PPI, Clear liquids

ج) Endoscopic intervention, Intensive PPI therapy, Clear liquids

د) Endoscopic intervention, Twice daily PPI therapy, Clear liquids

الف ب ج د

مثال خانم ۳۰ ساله‌ای به علت استفراغ خونی تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفت. در آندوسکوپی پارگی خفیف انتهای مری (مالوری ویس) با خونریزی فعال داشت که با اقدام درمانی آندوسکوپی، خونریزی کنترل و قطع شد. سایر قسمت‌های معده و دئودنوم کاملاً طبیعی بود. ۶ ساعت بعد از آندوسکوپی بیمار، علائم حیاتی طبیعی دارد و افت هموگلوبین نداشته است. کدام اقدام بعدی را برای ایشان باید تائید نمایید؟

(پرانترنی میان‌دوره - خرداد ۱۴۰۰)

الف) مرخص کردن بیمار با پنتوپرازول خوراکی

ب) مرخص کردن بیمار و شروع رژیم غذایی معمولی

ج) بستری کردن بیمار برای یک روز در بخش بدون تجویز پنتوپرازول

د) بستری در ICU و تجویز پنتوپرازول وریدی

الف ب **ج** د

مثال برای آقای ۴۵ ساله که با هماتمز بستری شده است بعد احیاء مایعات، آندوسکوپی انجام می‌شود و یک زخم همراه با Visible vessel به ابعاد 15×15 mm در بولب دئودنوم دیده می‌شود. درمان مؤثر حین آندوسکوپی با اپی‌نفرین و هموکلیپ انجام می‌شود. تمام اقدامات زیر صحیح است، بجز:

(پرانترنی - اسفند ۱۴۰۰)

الف) مایعات شفاف برای ۲ روز
ب) پنتوپرازول وریدی

ج) بستری برای ۳ روز
د) اکترئوتاید وریدی

الف ب ج **د**

مثال آقای ۴۰ ساله با ملنا بستری شده است. در آندوسکوپی یک نقطه پیگمانته بدون خونریزی در کف زخم دئودنوم، مشاهده شد. لخته یا رگ در کف زخم ندارد. زمان ترخیص مناسب بیمار چند روز بعد است؟

(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۱)

الف) بعد از آندوسکوپی
ب) ۱ تا ۲ روز

ج) ۳ روز
د) ۴ تا ۵ روز

الف **ب** ج د

چگونگی برخورد با خونریزی گوارشی تحتانی

۱- در بیماران با هماتوشزی که وضعیت همودینامیک آنها Unstable است. اوّلین اقدام **آندوسکوپی فوقانی** است تا خونریزی گوارشی فوقانی در آنها Rule Out شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- در اکثر بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی تحتانی، **کولونوسکوپی** بعد از تجویز محلول لاواژ خوراکی، روش انتخابی است، مگر آنکه خونریزی **Massive** باشد که در این شرایط **آنژیوگرافی** توصیه می‌گردد. در بیشتر موارد **CT آنژیوگرافی** نسبت به آنژیوگرافی برتری دارد، چراکه می‌توان محل خونریزی فعال را مشخص نمود.

۳- در بیمارانی که وضعیت همودینامیک آنها **Stable** است:

الف) اگر بیمار **کمتر از ۴۰ سال** داشته باشد و خونریزی **خفیف** باشد، **سیگموئیدوسکوپی Flexible** انجام می‌شود. البته در افراد کمتر از ۴۰ سال هم در صورت وجود **سابقه خانوادگی کانسر کولون، آنمی فقرآهن یا خونریزی زیاد** باید **کولونوسکوپی** صورت پذیرد.

ب) اگر سن بیمار **۴۰ سال و بیشتر** باشد باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

۴- اگر با وجود کولونوسکوپی منبع خونریزی کشف نشد، می‌توان از اسکن گلبول‌های قرمز نشان‌دار شده با ^{99m}TC یا CT آنژیوگرافی کمک گرفت که **«CT آنژیوگرافی»** بهتر است.

۵- در **خونریزی‌های فعال** دستگاه گوارش تحتانی، **آنژیوگرافی** علاوه بر مشخص کردن محل خونریزی (نشت ماده حاجب از عروق به داخل روده)، امکان درمان با **آمبولیزاسیون** را فراهم می‌سازد **(شکل ۵-۳)**.

مثال آقای ۳۲ ساله‌ای با ملنا به اورژانس بیمارستان امام خمینی مراجعه نموده است. کدام یک از اقدامات زیر ارجح است؟

(پرانترنی شهریور ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

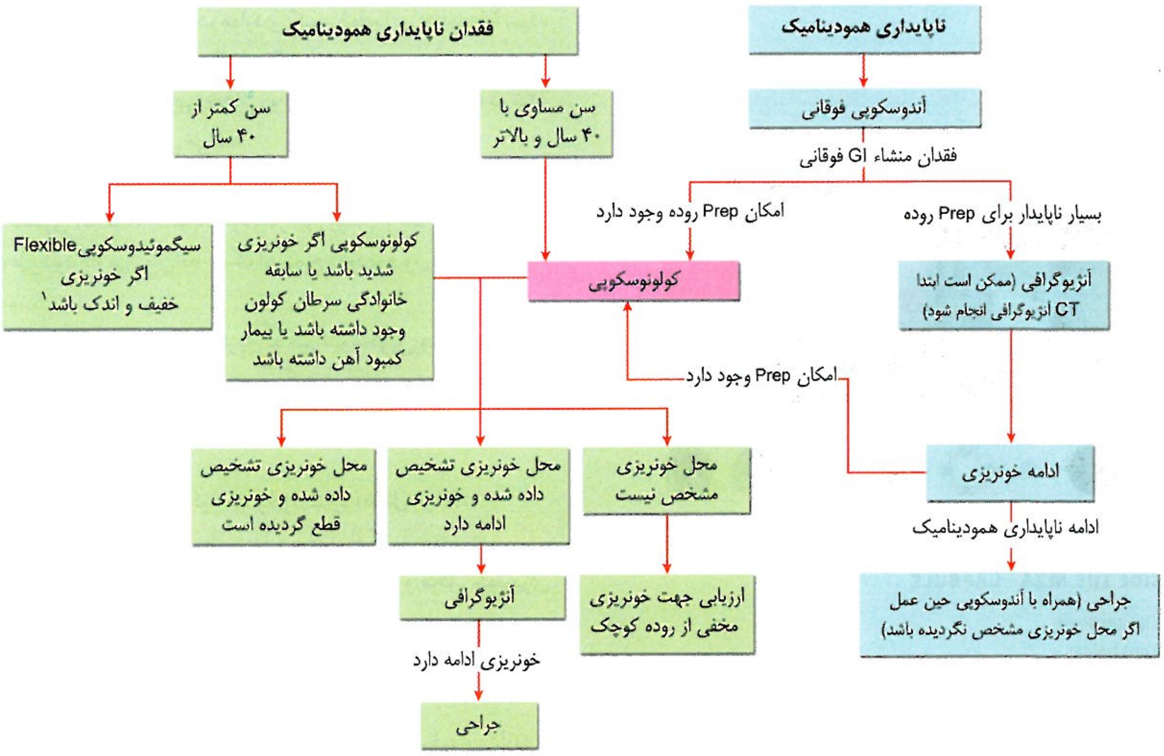
الف) آندوسکوپی اورژانس
ب) ارزیابی همودینامیک

ج) CT-scan ریه با کنتراست وریدی
د) انفوزیون Packed cell

الف **ب** ج د

مثال بیمار آقای ۴۸ ساله‌ای است که به علت خونریزی شدید از رکتوم مراجعه کرده است. در معاینه، کاملاً رنگ پریده بوده و در اندازه‌گیری فشارخون، تغییرات اُرتوستاتیک دارد. هموگلوبین بیمار نیز افت واضح دارد. کدام اقدام در این بیمار، جزو اقدامات اوّلیه نیست؟

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])



۱ـ برخی از پزشکان برای خونریزی از رکتوم با هر میزانی در بیماران کمتر از ۴۰ سال نیز کولونوسکوپی انجام می‌دهند.

شکل ۵-۳. الگوریتم نحوه برخورد با مبتلایان به خونریزی حاد دستگاه گوارش تحتانی (۱۰۰٪ امتحانی)

الف) رکتوسیگموئیدسکوپی اورژانسی
ب) گرفتن دو رگ و اصلاح حجم
ج) آندوسکوپی فوقانی اورژانسی
د) بستری کردن بیمار در ICU

الف ب ج د

مثال **خانم میانسالی با هماتوشزی شدید و فشارخون 80/40 mm/Hg و PR=130/min مراجعه کرده است. بعد از احیای بیمار و Stable شدن، لوله نازوگاستریک تعبیه شده که حاوی ترشحات Coffee-ground بوده که پس از شستشو شفاف می‌شود. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟**
(دستیاری ـ اردیبهشت ۱۴۰۱)

الف) کولونوسکوپی
ب) آنژیوگرافی با آمبولیزاسیون
ج) آندوسکوپی فوقانی
د) آندوسکوپی ویدیو کپسول

الف ب **ج** د

مثال **بیمار ۵۰ ساله با دفع خون روشن از مقعد بطور متناوب از یک ماه قبل مراجعه کرده است. توسط متخصص داخلی رکتوسیگموئیدسکوپی انجام و هموروئید گرید ۲ گزارش شده است. درمان موضعی انجام شده ولی خونریزی ادامه دارد. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) آندوسکوپی فوقانی
ب) کولونوسکوپی کامل
ج) CT-Scan شکم و لگن
د) ادامه درمان و اطمینان خاطر دادن به بیمار

الف **ب** ج د

مثال **آقای ۴۸ ساله با هماتوشزی مراجعه نموده است. علائم حیاتی، Stable می‌باشد و Tilt منفی است. اقدام بعدی کدام است؟**
(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) آندوسکوپی
ب) کولونوسکوپی
ج) آنژیوگرافی مزانتر
د) اسکن RBC

الف **ب** ج د

مثال **مرد ۳۷ ساله‌ای با خونریزی شدید از رکتوم مراجعه نموده است. فشار بیمار پائین است. بعد از دادن مایع، آندوسکوپی انجام شد و نرمال بود، کولونوسکوپی به علت خون زیاد در روده قابل قضاوت نمی‌باشد. قدم بعدی کدام است؟**
(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۵)

الف) اسکن گلبول قرمز
ب) آنژیوگرافی
ج) کپسول آندوسکوپی
د) انتروسکوپی

الف **ب** ج د

خونریزی گوارشی از روده کوچک یا با منشاء نامعلوم

▣ **خونریزی Massive:** اگر خونریزی گوارشی که به نظر می‌رسد منشاء آن روده کوچک باشد، **شدید** و **Massive** باشد، اوّلین اقدام تشخیصی، **آنژیوگرافی** است.

توجه اگر شرایط بالینی بیمار مطلوب باشد می‌توان از **CT آنژیوگرافی** یا **اسکن گلبول‌های قرمز با** ^{99}**mTC** به جای آنژیوگرافی استفاده کرد. به عبارت دیگر اگر شرایط بیمار خوب باشد، **CT آنژیوگرافی** ارجح است.

خونریزی غیر Massive: در مواردی که خونریزی Massive نبوده و منشاء آن نامشخص است، اوّلین اقدام **تکرار آندوسکوپی فوقانی و تحتانی** می‌باشد، چرا که تکرار آندوسکوپی فوقانی و تحتانی (کولونوسکوپی) در ۲۵٪ موارد منشاء خونریزی را مشخص می‌کند.

نکته‌ای بسیار مهم می‌توان در هنگام تکرار آندوسکوپی فوقانی از **انتروسکوپی فشاری (Push)** استفاده کرد. در این روش از یک **کولونوسکوپ اطفال** استفاده می‌شود که می‌توان به کمک آن تمام دئودنوم و پروگزیمال ژژنوم را مشاهده نمود.

● **آندوسکوپی ویدیو کپسول:** اگر به کمک آندوسکوپی و کولونوسکوپی مجدد، باز هم منشاء خونریزی مشخص نگردید. اقدام بعدی آندوسکوپی ویدیوکپسول خواهد بود. مهمترین اشکالات **آندوسکوپی ویدیو کپسول** عبارتند از:

۱- امکان مشاهده کامل روده کوچک وجود ندارد (**شکل ۶-۳**).

۲- انجام بیوپسی و اقدامات درمانی با این روش امکانپذیر نیست.

توجه اگر آندوسکوپی ویدیو کپسول هم منفی بود و محل خونریزی گوارشی مشخص نگردید، می‌توان اقدامات زیر را انجام داد:

۱- بیماران Stable را می‌توان **تحت نظر** گرفت و در صورت ابتلا به آنمی فقر آهن، **مکمل آهن** تجویز کرد.

۲- بیمارانی که دچار خونریزی ادامه‌دار بوده (نیاز به ترانسفیوژن دارند)، باید تحت بررسی‌های بیشتر قرار داد.

۳- **تکرار آندوسکوپی ویدیو کپسول** می‌تواند منشأ خونریزی را در ۵۰٪ موارد مشخص کند.

۴- **انتروسکوپی عمیق** (شامل انتروسکوپی تک بالونی یا دو بالونی یا اسپیرال) تست تشخیصی بعد از آندوسکوپی ویدیو کپسول است.

● **CT انتروگرافی:** در بیمارانی که احتمال می‌رود روده کوچک، **تنگ** باشد به جای آندوسکوپی ویدیو کپسول از CT انتروگرافی استفاده می‌شود؛ این افراد عبارتند از: **سابقه جراحی قبلی یا رادیوتراپی، بیماری کرون و احتمال وجود تنگی**

نکته یکی دیگر از کاربردهای CT انتروگرافی در بیمارانی است که آندوسکوپی ویدیو کپسول منفی بوده و کماکان مشکوک به خونریزی از روده کوچک باشیم چرا که CT انتروگرافی برای تشخیص توده‌های روده کوچک حساس‌تر است.

● **تشخیص دیورتیکول مکل:** به کمک **سینتی‌گرافی با پرتکنتات ^{99m}TC** می‌توان **دیورتیکول مکل** به خصوص در **بیماران جوان** را تشخیص داد.

● **آندوسکوپی حین عمل:** زمانی که تمام تست‌های فوق منفی بوده و بیمار کماکان خونریزی پایدار یا راجعه شدید که احتیاج به انتقال خون دارد، داشته باشد، **آندوسکوپی حین جراحی**[1] اندیکاسیون دارد.

مثال **آقای ۴۰ ساله‌ای با آنمی فقر آهن مراجعه کرده است. برای ایشان ۲ بار آندوسکوپی و کولونوسکوپی انجام شده و طبیعی بوده‌اند. کدامیک از روش‌های تشخیصی زیر مناسب‌تر است؟** *(دستیاری ـ تیر ۱۴۰۰)*

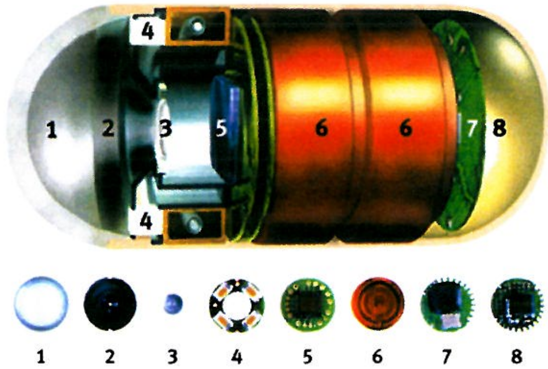
الف) RBC scintigraphy
ب) Video capsule endoscopy
ج) CT enterography
د) Mesenteric angiography

الف ب ج د

1- Intraoperative Endoscopy



Actual size



Inside the M2A™ Capsule

1. Optical dome
2. Lens holder
3. Lens
4. Illuminating LEDs (Light Emitting Diode)
5. CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) imager
6. Battery
7. ASIC (Application Specific Integrated Circuit) transmitter
8. Antenna

شکل ۶-۳. آندوسکوپی Video Capsule

آزمون خون مخفی در مدفوع

تست خون مخفی (Occult blood) فقط برای **غربالگری کانسر کولورکتال** توصیه می‌شود. برای افراد با خطر متوسط برای کانسر کولورکتال از **۴۵ تا ۵۰ سالگی** این تست آغاز می‌شود.

۱- اگر تست خون منفی مثبت شود، باید حتماً **کولونوسکوپی** انجام شود. اگر کولونوسکوپی منفی بود، ارزیابی بیشتری لازم نسبت مگر اینکه بیمار **آنمی فقر آهن یا علائم گوارشی** داشته باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- در هر بیمار میانسال به بالا (به ویژه آقایان) در صورت وجود **آنمی فقر آهن** باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

مثال **مرد ۳۵ ساله‌ای با شکایت از ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده، آنمی فقر آهن دارد. از درد شکم، تهوع و استفراغ و کاهش وزن شاکی نیست و هماتمز و ملنا نداشته است. سابقه اهدای خون ندارد و TTG Ab منفی است. آزمایش مدفوع از نظر Occult Blood مثبت است. کدام اقدام را توصیه می‌کنید؟** *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) تجویز فروس سولفات
ب) انجام کولونوسکوپی
ج) انجام آندوسکوپی فوقانی
د) بررسی روده باریک با Video capsule endoscopy

الف ب ج د

مثال آقای ۵۲ ساله بدون علامت بالینی و با سابقه کانسر کولون در پدرشان در غربالگری سالانه متوجه +OB شده‌اند. ایشان تحت کولونوسکوپی قرار گرفته‌اند که طبیعی گزارش می‌شود. آزمایشات ایشان به شرح زیر است:

WBC=4500, Hb=16, PLT=234000

BUN=11, Cr=0.8

Ca=9.0, ESR=7, AST=12, ALT=14

ALP=130, Ferrititn=130

بهترین اقدام کدام گزینه است؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ آبان ۱۴۰۰)*

الف) آندوسکوپی فوقانی
ب) CT - Scan شکم و لگن
ج) بررسی روده باریک
د) اقدام بیشتری لازم نیست.

الف ب ج **د**

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- شایع‌ترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، **زخم پپتیک** است.

۲- پیش آگهی **واریس مری** نسبت به سایر علل خونریزی گوارش فوقانی **بدتر** است.

۳- بهترین روش ارزیابی اوّلیه بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی، **اندازه‌گیری ضربان قلب و فشار خون** است.

۴- **تزریق خون** هنگامی اندیکاسیون دارد که هموگلوبین بیمار **کمتر از ۷ gr/dL** باشد.

۵- **هماتمز و ملنا** بیشتر به نفع **خونریزی دستگاه گوارشی فوقانی** هستند.

۶- شواهدی که به نفع خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی هستند، عبارتند از: **تشدید صداهای روده‌ای و بالا رفتن BUN**

۷- اگر در آندوسکوپی بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی، زخم پپتیک وجود داشته باشد، براساس ضایعات آندوسکوپیک اقدامات درمانی به قرار زیر است:

الف) خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده وجود داشته باشد: درمان دارویی شدید با PPI + درمان آندوسکوپیک و ۳ روز بستری

ب) لخته چسبیده به زخم وجود داشته باشد: درمان دارویی شدید با PPI، ممکن است به درمان آندوسکوپیک نیاز داشته باشد و ۳ روز بستری

ج) لکه مسطح پیگمانته مشاهده شود: نیازی به درمان آندوسکوپیک ندارد + درمان با PPI یکبار در روز + ۲-۱ روز بستری

د) اگر قاعده زخم تمیز باشد: نیازی به درمان آندوسکوپیک ندارد + درمان با PPI یکبار در روز + ترخیص بعد از آندوسکوپی

۸- اگر علت خونریزی گوارشی فوقانی **پارگی مالوری ـ وایس** باشد به صورت زیر عمل می‌کنیم:

الف) وجود خونریزی فعال: درمان آندوسکوپیک به همراه بستری به مدت ۱ تا ۲ روز

ب) فقدان خونریزی فعال: احتیاجی به درمان آندوسکوپیک ندارد؛ بیمار ترخیص می‌شود.

۹- در بیمارانی که دچار خونریزی گوارشی تحتانی هستند، اقدامات به شرح زیر است:

الف) اگر همودینامیک بیمار **Unstable** باشد و دچار **هماتوشزی** باشد اوّل باید **آندوسکوپی فوقانی** انجام شود.

ب) اگر وضعیت همودینامیک بیمار Stable باشد، اقدامات بعدی به شکل زیر است:

- **اگر بیمار زیر ۴۰ سال باشد:** سیگموئیدوسکوپی Flexible
- **اگر بیمار ۴۰ سال یا بیشتر باشد:** کولونوسکوپی

۱۰- مبتلایان به بیماری قلبی ـ عروقی که با خوردن **آسپیرین Low-dose** دچار خونریزی از زخم پپتیک گردیده‌اند؛ **باید هرچه سریعتر بعد از اپیزود خونریزی دوباره مصرف آسپیرین را شروع نمایند (۱ تا ۷ روز بعد از خونریزی)**

۱۱- در مواردی که آسپیرین به‌عنوان **پیشگیری اوّلیه** از بیماری قلبی و عروقی مصرف می‌شود، اگر خونریزی گوارشی فوقانی رخ دهد، باید مصرف **آسپیرین قطع شود.**

۱۲- بیماران مبتلا به خونریزی **غیرمرتبط با H.Pylori یا NSAIDs** باید تحت درمان با **داروهای PPI تا تمام عمر** قرار گیرند.

۱۳- درمان واریس مری شامل **لیگاسیون آندوسکوپیک به همراه تجویز اکترئوتاید** است. اگر علی‌رغم این اقدامات خونریزی ادامه داشت **TIPS** باید کارگذاری شود.

۱۴- در **بیماران سیروتیک** که با **خونریزی گوارشی فوقانی** مراجعه می‌کنند، در بدو مراجعه باید تحت درمان **آنتی‌بیوتیکی** قرار گیرند **(مثل سفتریاکسون)** و یک **داروی وازواکتیو (مثل اکترئوتاید)** دریافت کنند **(۱۰۰٪ امتحانی).**

۱۵- در خونریزی‌های گوارشی فوقانی ۳۰ تا ۹۰ دقیقه قبل از آندوسکوپی باید **۲۵۰ mg اریترومایسین وریدی** تجویز شود.

۱۶- خونریزی ناشی از دیورتیکول کولون، **ناگهانی، بدون درد و Massive** است **(۱۰۰٪ امتحانی).**

۱۷- شایعترین محل خونریزی نامعلوم گوارشی (Obscure)، **روده کوچک** است.

۱۸- اگر خونریزی با منشاء نامعلوم **Massive** باشد اوّلین اقدام تشخیصی، **آنژیوگرافی** است.

۱۹- اگر خونریزی با منشاء نامعلوم، **Massive نباشد**، اوّلین اقدام تکرار **آندوسکوپی فوقانی و کولونوسکوپی** است. اگر آندوسکوپی فوقانی و کولونوسکوپی مجدد باز هم منفی بود، اقدام بعدی **آندوسکوپی ویدیو کپسول** است.

۲۰- **تست خون مخفی مدفوع (Occult blood)** فقط برای **غربالگری کانسر کولورکتال** به کار می‌رود. این تست در بالغین با خطر متوسط از **۴۵ تا ۵۰ سالگی** آغاز می‌شود. اگر تست خون مخفی مدفوع مثبت بود باید حتماً **کولونوسکوپی** انجام شود. اگر کولونوسکوپی منفی بود، ارزیابی بیشتری لازم نیست مگر بیمار **آنمی فقرآهن** یا **علائم گوارشی** داشته باشد.

۲۱- در هر بیمار **میانسال به بالا (به ویژه آقایان)** در صورت وجود **آنمی فقرآهن** باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

۴

سسیل ۲۰۲۲

بیماری‌های مری

آنالیز آماری سئوالات فصل ۴

- **درصد سئوالات فصل ۴ در ۲۰ سال اخیر: ۶٪**
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

۱-رفلاکس معده به مری (GERD)، **۲**-آشالازی، **۳**-مری‌بارت، **۴**-ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، **۵**-کانسر مری، **۶**-رینگ و پرده مری، **۷**-عفونت‌های مری (به ویژه کاندیدا، CMV و هرپس سیمپلکس)

علائم بیماری‌های مری

سوزش سردل (Heartburn) و **رگورژیتاسیون** شایع‌ترین علائم بیماری‌های مری (به‌ویژه در ریفلاکس معده به مری) هستند.

▣ **سوزش سردل (Heartburn):** به صورت احساس **سوزش** یا **درد** در قفسه سینه تظاهر می‌یابد (**شکل ۱-۴**).

▣ **رگورژیتاسیون:** به احساس حرکت بالا و پائین رونده غذا یا مایع در مری یا احساس ترشی در دهان، رگورژیتاسیون گفته می‌شود.

▣ **دیسفاژی (بلع دشوار):** به اختلال در **شروع بلع** یا احساس **گیر کردن** غذا در گردن یا قفسه سینه حین بلع، دیسفاژی گفته می‌شود. دیسفاژی ممکن است ناشی از علل **مکانیکی** یا **عملکردی** باشد. دو علامت زیر ممکن است با دیسفاژی اشتباه گرفته شوند:

۱- اُدینوفاژی (بلع دردناک)

۲- احساس گلوبوس: احساس تنگی یا گیر کردن چیزی در مری که ممکن است ارتباطی با بلع و دیسفاژی نداشته باشد

▣ **درد قفسه‌سینه:** درد قفسه سینه ممکن است تظاهری از بیماری‌های مری باشد، اما **بیماری‌های قلبی** همواره باید مد نظر قرار بگیرند. ویژگی‌های درد ناشی از علل قلبی (آنژین) بسیار شبیه درد قفسه سینه ناشی از بیماری‌های مری است.



شکل ۱-۴. سوزش سردل ناشی از رفلاکس (GERD)

روش‌های تشخیصی اختلالات مری

▣ **روش‌های رادیولوژیک**

● **ازوفاگوگرافی با بلع باریوم:** از Barium swallow برای ارزیابی **دیسفاژی، سرعت تخلیه مری** و تشخیص **اختلالات ساختاری** یا **حرکتی مری** استفاده می‌شود.

● **CT-Scan و MRI:** برای مشخص کردن آناتومی مری و ارزیابی **بیماری‌های خارج لومنی مری** به کار برده می‌شوند.

● **PET-Scan:** برای تشخیص **متاستاز** در مبتلایان به کانسر مری به کار برده می‌شود.

▣ **آندوسکوپی:** آندوسکوپی فوقانی (ازوفاگوگاسترودئودنوسکوپی) برای تشخیص، غربالگری، مانیتورینگ و درمان اختلالات مری به کار برده می‌شود. همچنین آندوسکوپی امکان بیوپسی از ضایعات مری را فراهم می‌کند.

▣ **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** EUS برای تصویربرداری و بیوپسی دیواره مری و ضایعات اطراف آن به کار برده می‌شود.

▣ **مانومتری مری:** مانومتری High-resolution روش تشخیصی انتخابی (Gold standard) برای تشخیص **اختلالات حرکتی مری** است. در این روش، فرکانس و فشار امواج پریستالتیک مری و اسفنکترهای فوقانی و تحتانی (UES و LES) اندازه‌گیری می‌شود.

▣ **مانیتورینگ pH مری:** از روش‌های مانیتورینگ pH (با کاتتر یا به صورت وایرلس) برای تشخیص **بیماری ریفلاکس** استفاده می‌شود. در این روش، با کارگذاری یک کپسول در ۵ سانتی‌متری بالای LES، pH مری در طی **۲۴ تا ۴۸ ساعت** اندازه‌گیری شده و به صورت مدت زمانی از روز که **pH کمتر از ۴** باشد، گزارش می‌شود. در صورت استفاده همزمان از **پروب pH-ایمپدانس**، امکان بررسی ریفلاکس اسیدی و غیراسیدی و مسیر حرکت غذا و مایعات در مری فراهم می‌گردد.

بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD)

تعریف: به بازگشت محتویات معده به مری که موجب علائم بالینی یا عوارض شود، بیماری ریفلاکس معده به مری یا GERD گفته می‌شود.

علائم بالینی

● **علائم کاراکتریستیک:** علائم کاراکتریستیک GERD شامل **سوزش سردل** و **رگورژیتاسیون** است. **درد قفسه سینه** هم می‌تواند از علائم اوّلیه باشد.

● **علائم آتیپیک:** علائم آتیپیک GERD شیوع کمتری داشته و عبارتند از: **دیسفاژی، سوء هاضمه (دیس‌پپسی)، درد اپیگاستر، نفخ، تهوع و اُغ زدن**

تشخیص: تشخیص GERD بر اساس علائم بالینی، تست‌های تشخیصی و پاسخ به درمان مسجل می‌شود. علیرغم وجود روش‌های متعددی برای تشخیص GERD، **شرح‌حال** و **علائم بیمار** اغلب برای تشخیص و آغاز درمان کافی است **(۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۲-۴)**.

● **پاسخ به درمان تجربی:** در بیمارانی که علائم تیپیک دارند و فاقد علائم خطر (مانند **دیسفاژی، اُدینوفاژی، کاهش وزن، آنمی، تهوع یا استفراغ**) هستند، یک دوره درمان تجربی با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) توصیه می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نکته‌ای بسیار مهم عدم پاسخ به PPI، تشخیص ریفلاکس را Ruleout نمی‌کند و علائم آتیپیک برای پیش‌بینی پاسخ به درمان مناسب نیستند. بنابراین در بیمارانی که به PPI پاسخ نمی‌دهند، انجام **آندوسکوپی** یا **مانیتورینگ pH** اندیکاسیون دارد.

● **آندوسکوپی:** یافته‌های مطرح‌کننده GERD در آندوسکوپی، شامل **ازوفاژیت اروزیو، تنگی و مری بارت** هستند. اروزیون و آسیب مخاطی در تمام بیماران وجود ندارد؛ لذا دقت آندوسکوپی برای تشخیص GERD کم است. همچنین آندوسکوپی امکان گرفتن بیوپسی، غربالگری مری بارت و بررسی سایر تشخیص‌های افتراقی را فراهم می‌کند.

توجه ازوفاژیت ائوزینوفیلیک تابلوی بالینی مشابه GERD داشته و **بیوپسی** به افتراق بین این دو بیماری کمک می‌کند.

نکته‌ای بسیار مهم در مبتلایان به سوزش سردل که **آندوسکوپی طبیعی** دارند، گرفتن بیوپسی برای تشخیص GERD توصیه نمی‌شود.

● **مانیتورینگ pH مری:** مانیتورینگ pH مری با یا بدون ایمپدانس، وجود ریفلاکس اسیدی یا غیراسیدی، تعداد دفعات ریفلاکس و علائم مرتبط با ریفلاکس را نشان می‌دهد.

درمان

● **تغییر Lifestyle**

۱- کاهش وزن (در بیماران چاق و Overweight)

۲- ترک سیگار

۳- بالابردن سر تخت

۴- خودداری از دراز کشیدن تا ۲ ساعت پس از غذا

۵- پرهیز از غذاهای تشدیدکننده ریفلاکس (مانند قهوه، الکل، شکلات، غذاهای چرب، مرکبات و غذاهای تند)

● **درمان دارویی:** در صورت عدم پاسخ به تغییر Lifestyle، درمان دارویی توصیه می‌شود.

۱- **آنتی اسیدها:** امروزه کاربرد این داروها کمتر شده است.

۲- **H2 بلوکرها:** موجب مهار قابل برگشت اتصال هیستامین به رسپتور H2 می‌شوند.



شکل ۲-۴. فیزیوپاتولوژی رفلاکس (GERD)

۳- **داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPIs):** موجب مهار غیرقابل برگشت پمپ پروتون می‌شوند و نسبت به H2 بلوکرها، ارجح هستند. مزایای داروهای PPI عبارتند از:

الف) پاسخدهی بیشتر به درمان (ترمیم بهتر مخاط مری و بهبود سوزش سردل)

ب) عود کمتر

● **جراحی:** روش‌های جراحی ریفلاکس شامل **فونداپلیکاسیون لاپاروسکوپیک** و **جراحی باریاتریک به همراه بای‌پس معده** (در بیماران چاق مبتلا به GERD) است. اندیکاسیون‌های جراحی در GERD، عبارتند از:

۱- GERD یا ازوفاژیت مقاوم به درمان دارویی

۲- ایجاد عوارض جانبی درمان دارویی

۳- عدم همکاری بیمار (عدم وجود کمپلیانس)

۴- وجود همزمان فتق هیاتال

تظاهرات خارج مروی GERD

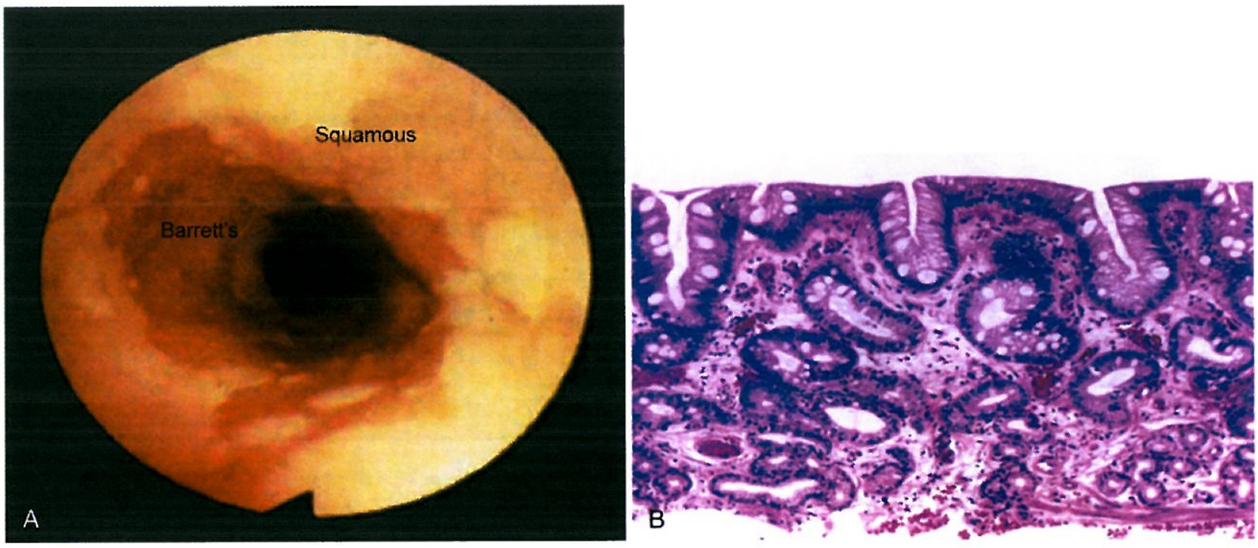
● **علائم تنفسی:** شامل بیماری‌های ریوی (آسم، فیبروز ایدیوپاتیک ریه، برونشیت)، سرفه، ویز و تنگی نفس است.

● **علائم حنجره‌ای:** شامل گرفتگی صدا، گلودرد، گلوبوس، احساس خفگی، ترشح پشت بینی، تنگی حنجره و تراشه و لارنگواسپاسم است.

توجه **پوسیدگی‌های دندان** نیز ممکن است از علائم GERD باشد.

● **درمان:** در صورت وجود علائم تیپیک GERD، داروهای سرکوبگر اسید برای درمان استفاده می‌شوند؛ اما در فقدان علائم تیپیک GERD، بهتر است قبل از شروع درمان تجربی با PPI، **مانیتورینگ pH** انجام شود. در بیمارانی که به PPI پاسخ نمی‌دهند، معمولاً جراحی تأثیری ندارد.

توجه ارتباط واضحی بین GERD و علائم خارج مروی وجود ندارد. از طرفی، داروهای PPI اثر زیادی در بهبود این علائم ندارند.



شکل ۳-۴. مری بارت در نمای آندوسکوپیک (A)، مری بارت در نمای میکروسکوپیک (B)

مثال کدامیک از روش‌های زیر بهترین راه برای تشخیص رفلاکس معده به مری است؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش - بهمن ۸۸)*

الف) تاریخچه دقیق
ب) آندوسکوپی فوقانی
ج) pH متری
د) مانومتری

الف ب ج د

مثال خانم ۴۰ ساله‌ای با سابقه ۵ ساله از سوزش پشت جناغ سینه (Heart burn) به شما مراجعه می‌کند. ایشان از برگشت گاهگاهی مایعات ترش‌مزه به حلق نیز شکایت دارد. در سابقه پزشکی خود و خانواده‌اش مورد جدی را بیان نمی‌دارد. در معاینات پزشکی، غیر از چاقی شکم، نکته دیگری ندارد. چه توصیه‌ای می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز - تیر ۹۷)*

الف) انجام آندوسکوپی
ب) تست H.Pylori و در صورت مثبت‌بودن درمان شود
ج) انجام pH متری
د) تغییر در عادات غذایی و کاهش وزن و شروع PPI

الف ب ج **د**

مثال آقای ۳۵ ساله سیگاری چاق با سوزش سردل روزانه از یک ماه پیش مراجعه کرده است. بیمار همچنین از سرفه مکرر، آروغ زدن زیاد و برگشت گهگاهی مواد غذایی به داخل دهان (رگورژیتاسیون) شکایت دارد. اقدام مناسب برای این بیمار چیست؟ *(پرانترنی میان دوره - آذر ۱۴۰۱)*

الف) درخواست گرافی باریوم مری
ب) ارجاع برای آندوسکوپی
ج) ارجاع برای pH متری
د) شروع درمان با امپرازول

الف ب ج **د**

مری بارت

تعریف: مری بارت به صورت وجود **متاپلازی اپی‌تلیوم استوانه‌ای** در مری **حداقل به طول ۱ cm** تعریف می‌شود. مری بارت عارضه GERD **طولانی‌مدت** است (**شکل ۳-۴**).

اپیدمیولوژی: ریسک ایجاد مری بارت در مبتلایان به GERD حدود ۱۰ تا ۱۵٪ است. ریسک فاکتورهای ایجاد مری بارت، عبارتند از:

۱- GERD مزمن (بیشتر از ۵ سال)
۲- سن بالاتر از ۵۰ سال
۳- جنس مذکر
۴- سیگار
۵- چاقی مرکزی
۶- نژاد سفیدپوست

اهمیت: مری بارت می‌تواند به سمت **دیسپلازی** و **آدنوکارسینوم مری** پیشرفت کند. ریسک فاکتورهای پیشرفت مری بارت شامل **سن بالا**، **چاقی مرکزی**، **سیگار** و **عدم مصرف NSAID**، **PPI** و **استاتین** است. ریسک ایجاد بدخیمی به **درجه دیسپلازی** بستگی دارد؛ به‌طوری که ریسک کانسر مری در موارد بدون دیسپلازی، ۰/۲ تا ۰/۵٪ در سال، دیسپلازی Low-grade، ۰/۷٪ در سال و دیسپلازی High-grade، ۷٪ در سال است.

توجه بیشتر از ۹۰٪ مبتلایان به مری بارت به علت آدنوکارسینوم مری نمی‌میرند.

طبقه‌بندی

۱- اگر طول مری بارت **کمتر از ۳ cm** باشد، به آن **مری بارت کوتاه (Short-segment)** اطلاق می‌شود.

۲- اگر طول مری بارت **بیشتر از ۳ cm** باشد، به آن **مری بارت بلند (Long-segment)** گفته می‌شود.

غربالگری

● **اندیکاسیون‌های غربالگری مری بارت:** غربالگری مری بارت در مردان مبتلا به **GERD مزمن (بیشتر از ۵ سال)** و یا دارای **علائم هفتگی ریفلاکس** که ۲ مورد از ریسک فاکتورهای زیر را دارند، توصیه می‌شود:

۱- سن بالاتر از ۵۰ سال
۲- نژاد سفیدپوست
۳- چاقی مرکزی
۴- سابقه مصرف سیگار
۵- سابقه مری بارت یا آدنوکارسینوم مری در بستگان درجه اوّل

● **نحوه غربالگری:** برای غربالگری مری بارت، باید **حداقل ۸ بیوپسی رندوم** در هنگام **آندوسکوپی** گرفته شده و نمونه‌های بیوپسی توسط دو پاتولوژیست بررسی شود. روش دیگر غربالگری، **سیتولوژی بالونی** است.

▣ **درمان**

۱- تمام مبتلایان به مری بارت باید **PPI یکبار در روز** دریافت کنند.

۲- در مری بارت بدون دیسپلازی، درمان آندوسکوپیک لازم نیست. در اولین بررسی آندوسکوپیک، در صورت وجود ندولاریته در محل ضایعه، باید رزکسیون مخاطی از جهت تشخیص و درمان انجام شود.

۳- در صورت وجود دیسپلازی Low-grade یا High-grade، **تخریب آندوسکوپیک ضایعه** با **امواج رادیوفرکانس** یا با شیوع کمتر، **کرایوتراپی** صورت می‌گیرد. احتمال عود در هر دو روش یکسان است.

۴- در بیمارانی که علائم ریفلاکس به خوبی توسط PPI کنترل نمی‌شود، جراحی آنتی‌ریفلاکس اندیکاسیون دارد.

توجه از **EUS** برای ارزیابی عمق تهاجم ندول و آدنوکارسینوم و کمک به انتخاب درمان استفاده می‌شود.

▣ **نحوه و زمان‌بندی آندوسکوپی پیگیری**

۱- بیماران مبتلا به مری بارت بدون دیسپلازی باید هر **۳ تا ۵ سال** تحت آندوسکوپی قرار بگیرند. در حین آندوسکوپی، باید **بیوپسی‌های متعدد** به فاصله هر **2 cm** از هر **۴ کوادران محیط مری** گرفته شود. همچنین از هر ضایعه قابل مشاهده باید بیوپسی گرفته شود.

۲- در دیسپلازی High-grade، باید هر **۳ ماه** آندوسکوپی تکرار شود و در حین آندوسکوپی، **بیوپسی‌های متعدد** به فاصله هر **1 cm** از هر **۴ کوادران محیط مری** گرفته شود.

نکته‌ای بسیار مهم کروموآندوسکوپی شیمیایی یا آندوسکوپی **مجازی** می‌توانند دقت مانیتورینگ را افزایش دهند.

مثال **آقای ۵۶ ساله به علت سوزش پشت جناغ سینه و درد قفسه سینه به شما مراجعه و اظهار می‌دارد که از ۱۰ سال قبل علائم فوق را دارد. علی‌رغم افزایش میزان امپرازول به دو برابر همچنان به طور متناوب علامت دارد. EKG نرمال است. نامبرده تحت آندوسکوپی و بیوپسی قرار می‌گیرد. جواب بیوپسی، مری بارت گزارش شده است. کدامیک از موارد زیر ارجح است؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۲)

الف) تغییر نوع PPI
ب) عمل جراحی ازوفاژکتومی
ج) آندوسکوپی فوقانی دوره‌ای
د) تجویز کلسیم بلوکر

الف ب ج د

اختلالات ساختاری مری

نوارهای کریکوفارنژیال

▣ **تعریف:** نوار کریکوفارنژیال (Cricopharyngeal bar) به دندانه‌دار شدن دیواره خلفی مری در سطح عضله کریکوفارنژیوس گفته می‌شود.

▣ **اتیولوژی:** علت ایجاد برجستگی در مری احتمالاً **اسپاسم** یا **اختلال در کمپلیانس عضلات اسفنکتر فوقانی مری (UES)** است.

▣ **علائم بالینی:** نوار کریکوفارنژیال غالباً **بی‌علامت** بوده ولی می‌تواند موجب **دیسفاژی** شود.

▣ **درمان:** درمان نوارهای کریکوفارنژیال شامل **جراحی (میوتومی کریکوفارنژیال)** و یا اقدامات غیرجراحی (مانند **دیلاتاسیون محل برجستگی** یا **تزریق توکسین بوتولینوم**) است.

دیورتیکول مری

▣ **تعریف:** به بیرون‌زدگی دیواره مری، دیورتیکول گفته می‌شود.

▣ **تقسیم‌بندی:** دیورتیکول‌ها بر اساس لایه‌های درگیر و محل قرارگیری تقسیم‌بندی می‌شوند.

● **لایه‌های درگیر**

۱- **دیورتیکول حقیقی:** تمام لایه‌های دیواره مری را درگیر می‌کند.

۲- **دیورتیکول کاذب:** فقط لایه مخاط و زیرمخاط را درگیر می‌کند.

● **محل قرارگیری:** دیورتیکول‌ها بر اساس محل ایجاد در مری به انواع زیر تقسیم می‌شوند:

۱- **دیورتیکول‌های پروگزیمال (حلقی ـ مروی):** شامل دیورتیکول زنکر یا Killian-Jamieson

۲- **دیورتیکول‌های میانی مری یا پارابرونشیال (دیورتیکول‌های کششی)**

۳- **دیورتیکول‌های اپی‌فرنیک**

نکته **دیورتیکول زنکر** یک دیورتیکول **کاذب** است؛ در حالی که دیورتیکول‌های **پارابرونشیال** و دیورتیکول‌های **اپی‌فرنیک** از نوع **حقیقی** هستند.

▣ **تشخیص:** تشخیص دیورتیکول‌ها با کمک **Barium swallow**، **آندوسکوپی** و **CT-Scan** صورت می‌گیرد. از **مانومتری مری** برای تشخیص اختلال حرکتی زمینه‌ای استفاده می‌شود.

▣ **دیورتیکول زنکر:** شایع‌ترین دیورتیکول مری بوده و که اغلب در **دهه‌های ۶ تا ۸ زندگی** تشخیص داده می‌شود.

● **محل قرارگیری:** دیورتیکول زنکر در **مثلث Killian** در خلف دیواره مری ایجاد می‌شود. مرزهای این مثلث توسط عضله کریکوفارنژیوس و تیروفارنژیوس مشخص می‌گردد **(شکل ۴-۴)**.

● **فیزیوپاتولوژی:** کاهش کمپلیانس عضله کریکوفارنژیوس و اسفنکتر فوقانی مری (UES) موجب افزایش فشار هیپوفارنکس در هنگام بلع و ایجاد دیورتیکول زنکر می‌شود. دیورتیکول زنکر یک دیورتیکول **کاذب** است.

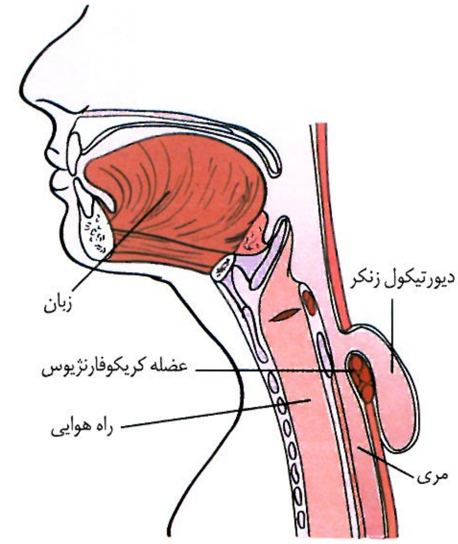
● **علائم بالینی:** مبتلایان به دیورتیکول زنکر معمولاً با **دیسفاژی اُروفارنژیال**، **رگورژیتاسیون** و **بوی بد دهان (Halitosis)** مراجعه می‌کنند؛ اما ممکن است دچار **انسداد کامل مری** شوند.

● **درمان:** دیورتیکول زنکر علامت‌دار باید تحت درمان قرار گیرد. **میوتومی کریکوفارنژیال** به تنهایی برای درمان دیورتیکول‌های کوچک کافی است. برای دیورتکول‌های بزرگتر، علاوه بر میوتومی کریکوفارنژیال، باید **آویزان کردن دیورتیکول** و یا **دیورتیکولکتومی** نیز انجام شود. میوتومی کریکوفارنژیال به کمک آندوسکوپی یا جراحی قابل انجام است.

▣ **دیورتیکول‌های میانی و تحتانی مری**

● **اتیولوژی**

۱- دیورتیکول‌های میانی (پارابرونشیال) با **فیبروز مدیاستن** (که ناشی از التهاب مدیاستن ثانویه به **عفونت‌های قارچی** یا **سل** است) ارتباط دارند. از آنجایی که کشش دیواره مری موجب ایجاد دیورتیکول می‌شود، به آن **دیورتیکول کششی (Traction)** نیز گفته می‌شود.



شکل ۳-۴. دیورتیکول زنکر

۲- **اسپاسم منتشر مری** و **انسداد دیستال** می‌تواند موجب افزایش فشار و ایجاد دیورتیکول‌های پارابرونشیال از نوع **فشاری (Pulsion)** شوند.

۳- دیورتیکول اپی‌فرنیک با **آشالازی** ارتباط دارد.

● **علائم بالینی:** دیورتیکول‌های پارابرونشیال و اپی‌فرنیک معمولاً بی‌علامت بوده و به‌صورت **اتفاقی** در تصویربرداری یافت می‌شوند. عوارض این دیورتیکول‌ها به اختلال زمینه‌ای (بیماری‌های حرکتی مری) بستگی دارد.

● **درمان:** در دیورتیکول‌های پارابرونشیال و اپی‌فرنیک، باید بیماری زمینه‌ای درمان شود؛ هرچند می‌توان **میوتومی گسترده** و **دیورتیکولکتومی** نیز انجام داد.

حلقه‌های مری (Rings)

■ **تعریف:** حلقه‌های (رینگ) مری به نواحی باریک‌شدگی لومن مری گفته می‌شود. اتیولوژی دقیق ایجاد حلقه‌های مری مشخص نیست.

■ **انواع**

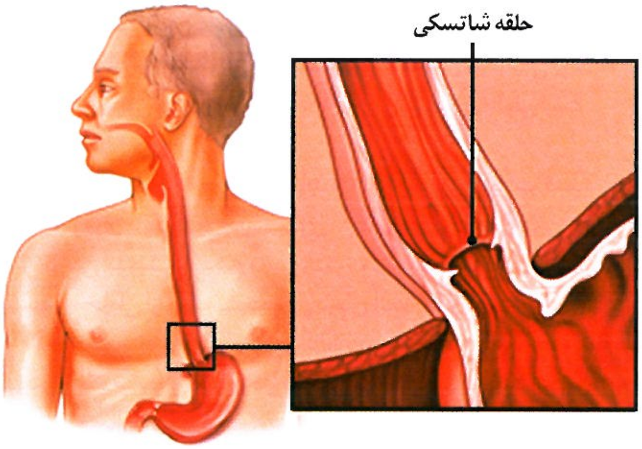
● **حلقه A:** یک حلقه عضلانی در **بالای دیافراگم** است که در محل بیشترین فشار LES قرار دارد و به صورت هیپرتروفی عضلات صاف مری با اپی‌تلیوم طبیعی مشخص می‌شود.

● **حلقه B (شاتسکی):** یک حلقه عضلانی در **محل اتصال اپی‌تلیوم سنگفرشی و استوانه‌ای** است؛ به طوری که اپی‌تلیوم سنگفرشی در بالای حلقه و اپی‌تلیوم استوانه‌ای در زیر آن قرار دارد. این حلقه می‌تواند موجب تنگی لومن و دیسفاژی شود **(شکل ۵-۴)**.

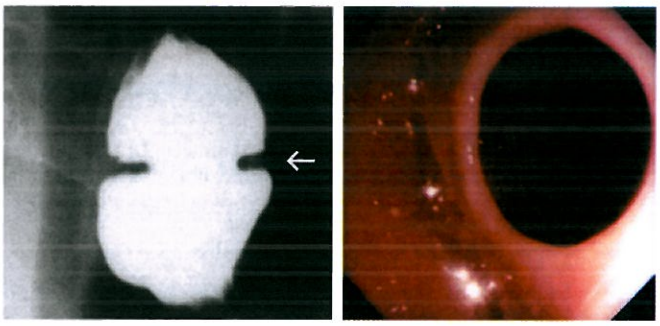
■ **علائم بالینی:** مبتلایان به حلقه شاتسکی از **دیسفاژی مزمن** و **متناوب به غذاهای جامد** شکایت دارند. قطر حلقه با شدت علائم رابطه معکوس دارد.

■ **تشخیص:** بهترین روش تشخیص حلقه شاتسکی، **Barium swallow** است. **آندوسکوپی** نیز برای تشخیص حلقه شاتسکی قابل استفاده است، اما ممکن است حلقه‌های با قطر بزرگ را نشان ندهد **(شکل ۶-۴)**.

■ **درمان:** تمام حلقه‌های مری با **دیلاتاسیون مکانیکی** درمان می‌شوند. احتمال **عود** حلقه پس از درمان زیاد است؛ اما دیلاتاسیون‌های مکرر خطر عوارض را بالا نمی‌برد.



شکل ۵-۴. حلقه شاتسکی



شکل ۶-۴. حلقه مری در نمای آندوسکوپی و ازوفاگوگرام

مثال بیمار با شرح حال چند ساله حملات دیسفاژی ۲ تا ۳ بار در سال مراجعه نموده است. دیسفاژی بیمار حین غذا خوردن ایجاد می‌شود؛ محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۵)*

الف) مری بارت
ب) حلقه شاتسکی
ج) کانسر مری
د) آشالازی

الف **ب** ج د

پرده مری (Web)

■ **تعریف:** پرده مری یک بافت غشایی نازک (با اپی‌تلیوم سنگفرشی) است که قطر لومن مری را کاهش می‌دهد.

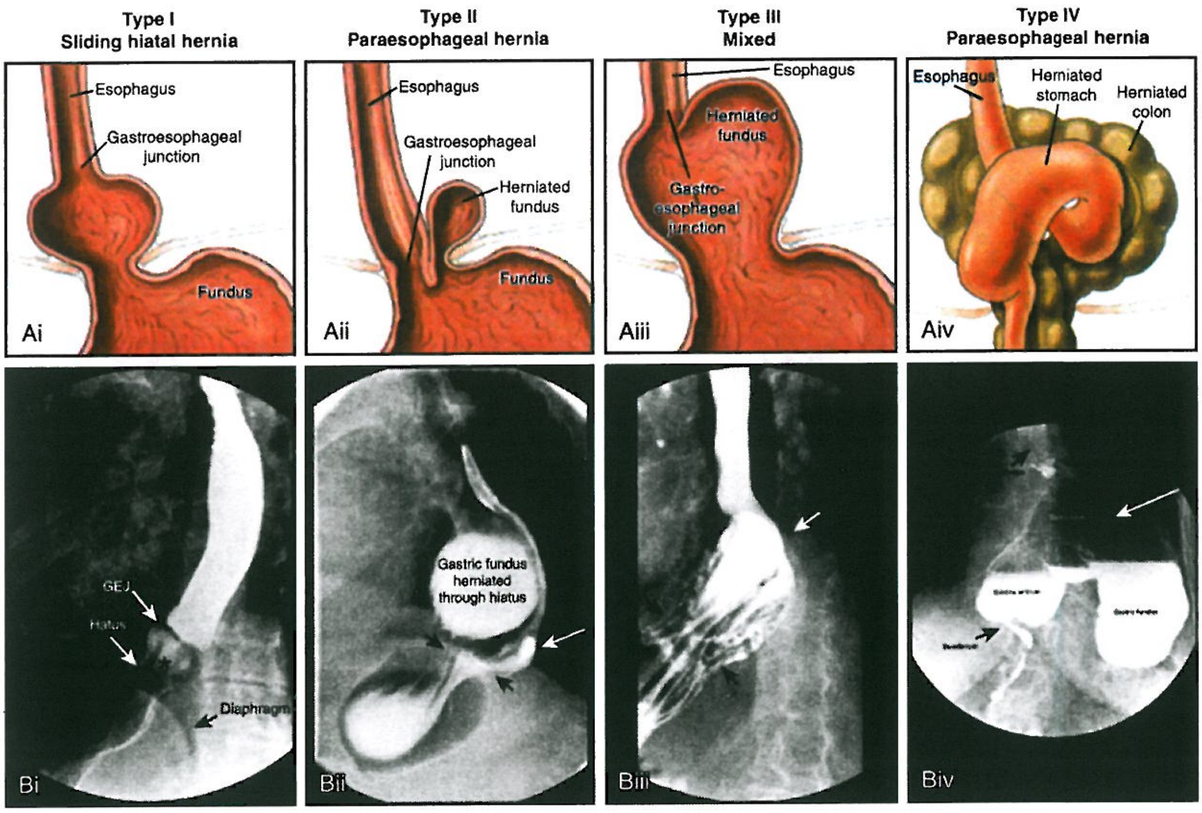
■ **اتیولوژی:** پرده‌های مری ممکن است **مادرزادی** (نادر) یا **اکتسابی** باشند. پرده‌های اکتسابی مری با **سندرم پلامر ـ وینسون (شامل آنمی فقر آهن، گلوسیت، قاشقی شدن ناخن‌ها[1] و کارسینوم مری و حلق)** ارتباط دارند.

■ **علائم بالینی:** علامت اصلی پرده‌های مری، **دیسفاژی** است.

■ **تشخیص:** برای تشخیص پرده‌های مری از **Barium swallow** یا **آندوسکوپی** استفاده می‌شود.

■ **درمان:** اساس درمان **تغییر Lifestyle** است، اما در برخی از بیماران نیاز به **دیلاتاسیون مکانیکی** است.

1- Koilonychia



شکل ۷-۴. انواع فتق هیاتال

بدخیمی

▣ **اپیدمیولوژی:** کانسر مری هفتمین سرطان شایع و ششمین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیاست. در کشورهای پیشرفته، بروز SCC کاهش یافته و **آدنوکارسینوم**، شایع‌ترین نوع کانسر مری است. با این وجود، شیوع **SCC** در سراسر جهان همچنان بیشتر از آدنوکارسینوم می‌باشد.

▣ **ریسک فاکتورها:** الکل و سیگار ریسک فاکتورهای اصلی SCC هستند. با وجود این که، **سیگار** یک ریسک فاکتور متوسط برای آدنوکارسینوم است، اما **چاقی** و **BMI بالا**، قوی‌ترین ریسک فاکتورهای GERD، مری بارت و آدنوکارسینوم مری هستند.

▣ **علائم بالینی:** **دیسفاژی پیشرونده** و **کاهش وزن** شایع‌ترین علائم کانسر مری هستند. **آنمی** نیز ممکن است وجود داشته باشد.

▣ **درمان:** درمان کانسر مری به Stage بیماری بستگی دارد و شامل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی، جراحی و یا اقدامات تسکینی است.

مثال **آقای ۶۹ ساله با احساس گیر کردن غذا در مری مراجعه کرده است. بیمار ذکر می‌کند از ۳ ماه قبل قادر به بلع مواد غذایی جامد نبوده ولیکن در حال حاضر قادر به بلع سوپ هم نیست. کاهش وزن ۱۰ کیلوگرم در ۶ ماه اخیر داشته و در معاینه، رنگ پریده است؛ محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟**

(پرانترنی ـ شهریور ۱۴۰۰)

الف) کانسر مری ب) آشالازی
ج) اسکلرودرمی د) اسپاسم منتشر مری

الف ب ج د

فتق هیاتال

▣ **تعریف:** به عبور محتویات شکم (مانند معده) از سوراخ دیافراگم، فتق هیاتال گفته می‌شود.

▣ **انواع:** فتق هیاتال به ۴ نوع تقسیم می‌شود:

۱- **نوع I (Sliding):** شایع‌ترین فتق هیاتال است.

۲- **نوع II (پارااِزوفاژیال):** قسمت پروگزیمال معده موازی با بخش دیستال مری از سوراخ دیافراگم به سمت بالا بیرون می‌زند.

۳- **نوع III:** ترکیب نوع I و II است.

۴- **نوع IV:** شامل فتق سایر ارگان‌های شکم است **(شکل ۷-۴)**.

توجه فتق‌های هیاتال نوع II تا IV در حقیقت نوعی فتق پارااِزوفاژیال هستند.

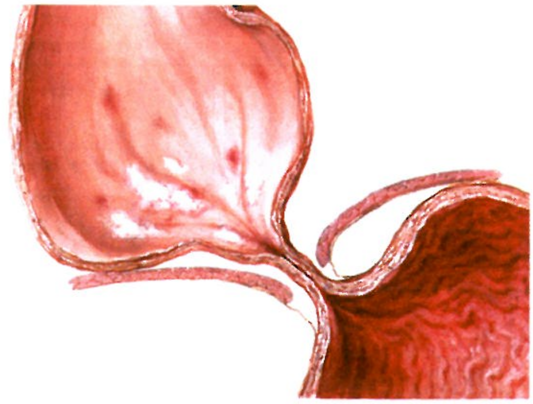
▣ **اتیولوژی:** فتق Sliding به علت **شُلی غشای فرِنوازوفاژیال** که مری را به دیافراگم متصل می‌کند، ایجاد می‌شود. **سن بالا** و **چاقی** موجب کاهش قابلیت ارتجاعی این غشا و ایجاد فتق هیاتال می‌شوند. فتق‌های پارااِزوفاژیال به علت **نقص غشای فرِنوازوفاژیال** رخ می‌دهند.

▣ **تشخیص:** برای تشخیص از **رادیوگرافی ساده**، **Barium swallow**، **CT-Scan** و **آندوسکوپی** استفاده می‌شود.

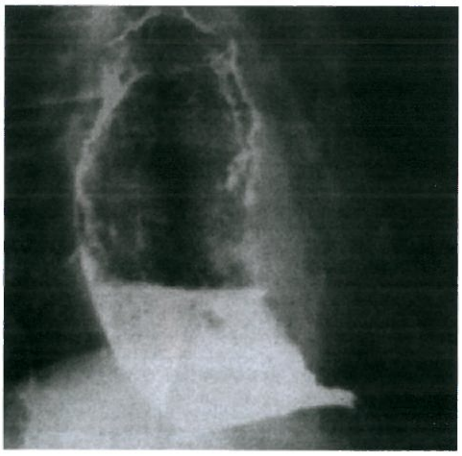
▣ **درمان**

۱- فتق هیاتال بی‌علامت معمولاً به درمان نیاز ندارد. اگر فتق هیاتال نوع I با **GERD** همراه باشد، به درمان دارویی یا جراحی نیاز دارد و علائم ریفلاکس باید درمان شوند.

۲- فتق‌های پارااِزوفاژیال (نوع II تا IV) مستعد عوارضی مانند **ولوولوس**، **انسداد**، **اینکارسراسیون** و **پرفوراسیون** هستند و باید در اسرع وقت درمان شوند.



شکل ۸-۴. اسفنکتر تحتانی مری در بیماری آشالازی شُل نمی‌شود.



شکل ۹-۴. نمای منقار پرنده در Barium Swallow بیمار مبتلا به آشالازی

اختلالات حرکتی مری

آشالازی

▣ **تعریف:** آشالازی یک اختلال حرکتی اوّلیه مری بود که با **فقدان پریستالتیسم در تنه مری، اختلال در شُل شدن LES** و **افزایش تون LES** مشخص می‌شود (**شکل ۸-۴**).

▣ **فیزیوپاتولوژی:** آشالازی اوّلیه، ایدیوپاتیک بوده و به علت تخریب **نورون‌های مهاری (سلول‌های گانگلیونی)** در **شبکه میانتریک** دیستال مری ایجاد می‌شود. تخریب **نورون‌های عصب واگ در خارج از مری** یا نورون‌های **هسته خلفی عصب واگ** نیز ممکن است موجب آشالازی شوند. از طرفی، اعصاب کلینرژیک در بعضی نقاط، سالم مانده و موجب افزایش فشار LES می‌شود. تخریب نورون‌ها در آشالازی اوّلیه یک پدیده **اتوایمیون** بوده و **زمینه ژنتیکی** و **عفونت نهفته HSV-1** ممکن است در ایجاد آشالازی نقش داشته باشند.

▣ **تظاهرات بالینی**

۱- علامت کلاسیک آشالازی، **دیسفاژی به جامدات و مایعات** است.

۲- سایر علائم عبارتند از: **رگورژیتاسیون**، **سوزش سردل** و **درد قفسه سینه**

▣ **تشخیص:** ارزیابی اوّلیه آشالازی با **Barium swallow** و یا **آندوسکوپی** صورت می‌گیرد.

● **Barium swallow:** در Barium swallow، **اتساع مری** به همراه تنگی در محل اتصال معده به مری با نمای **«منقار پرنده»** یا **«Bird's beak»** دیده می‌شود (**شکل ۹-۴**).

● **آندوسکوپی:** در آندوسکوپی، اتساع مری، فشار بالای LES و غذای باقیمانده در مری مشاهده می‌شود. همچنین آندوسکوپی به Rule out **علل ثانویه آشالازی** کمک می‌کند.

● **مانومتری:** روش انتخابی (استاندارد طلایی) برای تشخیص آشالازی، **مانومتری High-resolution** مری است. در مانومتری، فقدان پریستالتیسم در دیستال مری و اختلال در شُل شدن LES گزارش می‌شود. بر اساس سیستم طبقه‌بندی شیکاگو در مانومتری، بیماران مبتلا به آشالازی به انواع زیر تقسیم می‌شوند که پیش‌آگهی و پاسخ به درمان آنها متفاوت است:

۱- نوع I یا آشالازی کلاسیک: در این نوع، **فقدان پریستالتیسم**، **شُل شدن ناکامل** یا **عدم شُل شدن LES** و **فشار بالای LES** در حالت **استراحت** وجود دارد.

۲- نوع II: در این نوع، به دنبال بلع، **افزایش فشار در کل مری** مشاهده می‌شود.

۳- نوع III: در این نوع، **انقباضات اسپاستیک در دیستال مری** که موجب انسداد لومن می‌شوند، در حداقل ۲۰٪ از بلع‌ها دیده می‌شود.

▣ **درمان:** هدف از درمان آشالازی، بهبود تخلیه مری و کاهش فشار LES است.

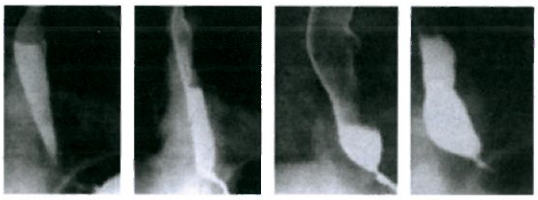
۱- اوّلین و مؤثرترین روش‌های درمانی، شامل **اتساع پنوماتیک با آندوسکوپی** یا **میوتومی لاپاروسکوپیک (Heller)** است.

۲- در بیمارانی که کاندید درمان قطعی نیستند، **تزریق توکسین بوتولینوم** در محل اتصال معده به مری به کمک آندوسکوپی کمک‌کننده است. توکسین بوتولینوم با مهار آزادسازی استیل کولین موجب کاهش تون LES می‌شود.

۳- در صورت شکست درمان با توکسین بوتولینوم، **نیترات** یا **کلسیم بلوکر** تجویز می‌شود؛ اما برای درمان طولانی‌مدت مناسب نیستند.

۴- در **میوتومی آندوسکوپیک از طریق دهان (POEM)**، با ایجاد یک تونل زیرمخاطی در مری، بدون نیاز به برش جراحی، میوتومی انجام می‌شود.

مثال **خانم ۳۵ ساله‌ای با دیسفاژی نسبت به جامدات و مایعات از یک سال قبل و گاهی اوقات برگشت مواد غذایی مراجعه کرده است. تصویر Barium Swallow مربوط به بیمار را مشاهده می‌کنید. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟**



(دستیاری ـ اردیبهشت ۱۴۰۱)

الف) کانسر مری
ب) اسپاسم منتشر مری
ج) آشالازی
د) تنگی پپتیک

الف ب ج د

سایر اختلالات مری

ازوفاژیت ائوزینوفیلیک (EoE)

▣ **تعریف:** ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، یک بیماری التهابی مخاط مری ناشی از آلرژن و با غلبه ائوزینوفیل است.

▣ **تشخیص**

● **آندوسکوپی:** در آندوسکوپی، **حلقه‌های ائوزینوفیلیک ثابت** در لومن مری مشاهده می‌شود که به این پدیده، **Trachealization** مری گفته می‌شود. این حلقه‌ها کاراکتریستیک ازوفاژیت ائوزینوفیلیک بوده اما تشخیصی نیستند. سایر یافته‌های تشخیصی در آندوسکوپی، **اگزودای ائوزینوفیلیک، شیارهای طولی، ادم، باریک‌شدگی منتشر مری، تنگی و لاسراسیون‌های ناشی از آندوسکوپ** است (**شکل ۱۱-۴**).

● **بیوپسی:** برای تشخیص ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، باید **۲ تا ۴ بیوپسی** از **بخش‌های پروگزیمال** و **دیستال مری** گرفته شود. در بیوپسی این بیماران، **حداقل ۱۵ ائوزینوفیل در هر High-power field** مشاهده می‌شود.

● **درمان تجربی با PPI:** پس از تشخیص ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، یک دوره **درمان تجربی با PPI به مدت ۸ هفته** توصیه می‌شود که پس از آن، باید آندوسکوپی و بیوپسی تکرار شود:

۱- اگر علائم بیماری و ائوزینوفیلی با مصرف PPI بهبود پیدا کند، تشخیص **ائوزینوفیلی مری پاسخ‌دهنده به PPI (PPI-REE)** مطرح می‌شود که با **GERD** ارتباط دارد.

۲- اگر علائم بیماری و ائوزینوفیلی با مصرف PPI بهبود پیدا نکند، تشخیص **ازوفاژیت ائوزینوفیلیک** مطرح می‌شود.

▣ **درمان:** هدف از درمان، بهبود علائم و کاهش التهاب ائوزینوفیلی است.

۱- اوّلین خط درمان دارویی، **کورتیکواستروئیدهای موضعی خوراکی (فلوتیکازون یا بودزوناید) به مدت ۸ هفته** است. در صورت عدم پاسخ به درمان یا نیاز به بهبود سریع علائم، **کورتیکواستروئید سیستمیک (پردنیزون)** تجویز می‌شود.

۲- همچنین می‌توان از **تغییر رژیم غذایی** به عنوان اوّلین درمان قبل از تجویز کورتیکواستروئید موضعی استفاده کرد.

۳- در صورت شکست درمان تغذیه‌ای و دارویی، **اتساع تنگی‌های مری** توصیه می‌شود.

مثال آقای ۴۲ ساله با دیسفاژی، درد قفسه‌سینه و تهوع مراجعه کرده است. در آندوسکوپی فوقانی، ادم مخاط و کاهش واسکولاریتی و رینگ‌های متعدد به همراه اگزودای ائوزینوفیلیک مشاهده می‌شود؛ کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر۱۴۰۱)*

الف) ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

ب) ازوفاژیت ناشی از رفلاکس

ج) عفونت کاندیدیایی مری

د) عفونت سایتومگالوویروس

الف ب ج د



شکل ۱۰-۴. اسپاسم منتشر مری

اسپاسم منتشر مری (DES)

▣ **تعریف:** اسپاسم منتشر مری به صورت **انقباضات غیرهماهنگ مری** تعریف می‌شود.

▣ **تظاهرات بالینی:** بیماران اغلب با **دیسفاژی** و **درد قفسه سینه** مراجعه می‌کنند.

▣ **تشخیص:** بهترین روش تشخیص، **مانومتری مری** است. طبق سیستم طبقه‌بندی شیکاگو در **مانومتری مری**، DES به صورت **انقباض‌های پره‌ماچور (کمتر از ۴/۵ ثانیه)** در حداقل ۲۰٪ از انقباض‌ها و **شُل شدن طبیعی LES** تعریف می‌شود. DES همانند آشالازی احتمالاً با کاهش نورون‌های مهاری همراه بوده که اغلب در **Barium swallow** قابل مشاهده است (**شکل ۱۰-۴**).

▣ **درمان:** درمان دارویی تأثیر زیادی در اسپاسم منتشر مری ندارد. **اتساع پنوماتیک LES** یا **تنه مری** می‌تواند موجب کاهش علائم شود، اما **تزریق توکسین بوتولینوم** اثربخشی بیشتری دارد.

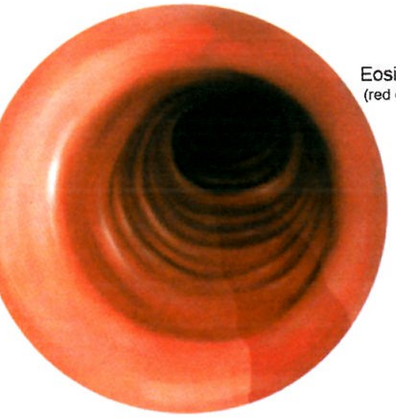
مثال خانم ۳۷ ساله‌ای با دیسفاژی متناوب به جامدات و مایعات مراجعه کرده است. در مانومتری، انقباضات ناهماهنگ و غیرپریستالتیک با دامنه بالا دیده می‌شود؛ تشخیص صحیح کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

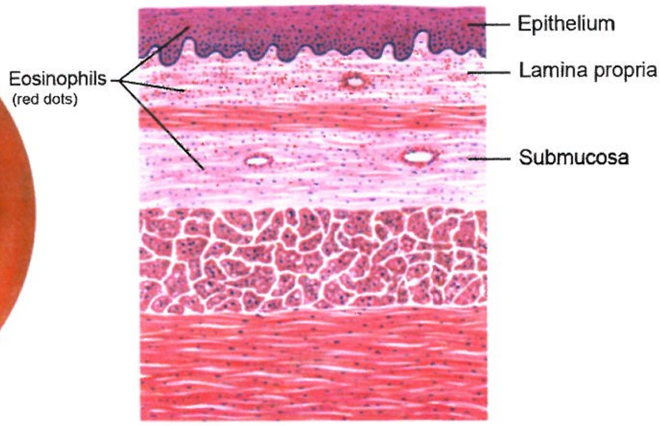
الف) آشالازی | ب) آدنوکارسینوم مری

ج) حلقه تحتانی مری | د) اسپاسم منتشر مری

الف ب ج د

یادداشت:





شکل ۱۱-۴. ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

مثال آقای ۳۷ ساله‌ای با دیسفاژی به جامدات و گاهی مایعات از حدود ۷ سال قبل مراجعه کرده است. در شرح حال و معاینه نکته دیگری ندارد. وی در طی این سال‌ها ۲ بار تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفته است که نمای طبیعی داشته است. رادیوگرافی با بلع باریوم، طبیعی بوده و وی فقط گاهی با مصرف اُمپرازول نسبتاً بهتر می‌شود. آزمایشات بیمار به قرار زیر است:

Hgb=14.5 g/dl, Plt=185000/mm^3

WBC=7500/mm^3 (PMN=55٪, Lymph=38٪, EOS=7٪)

Ca=9 mg/dl, TFT=NL, LFT=NL

کدامیک از موارد زیر جهت تشخیص وی مناسب‌تر است؟

(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۰)

الف) آندوسکوپی فوقانی و بیوپسی مری

ب) درمان با دوز بالای اُمپرازول

ج) pH متری و ایمپدانسومتری مری

د) بلع باریوم تحت ویدئوفلوروسکوپی

الف ب ج د

مثال آقای ۳۰ ساله، با شکایت GERD، درد متناوب قفسه سینه و دیسفاژی از ۲ ماه قبل، مراجعه کرده است. در آندوسکوپی فوقانی، لومن مری تنگ‌تر از معمول همراه با شیارها و حلقه‌های متعدد می‌باشد. آندوسکوپ به راحتی وارد معده می‌شود. در بیوپسی مری در هر HPF حدود ۳۰ ائوزینوفیل وجود دارد؛ اقدام بعدی کدام است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۹۷)*

الف) پردنیزولون خوراکی

ب) اسپری فلوتیکازون

ج) پنتاپرازول خوراکی

د) فکسوفنادین خوراکی

الف ب ج د

ازوفاژیت ناشی از دارو

اتیولوژی: ازوفاژیت ناشی از دارو به علت آسیب مخاطی مستقیم به دنبال مصرف قرص ایجاد می‌شود. شایع‌ترین داروهایی که موجب ازوفاژیت می‌شوند، عبارتند از: **تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین، کلینداما‌یسین، آسپیرین، NSAIDs، بیس‌فسفونات‌ها، پتاسیم کلرید، ترکیبات کینیدین، آهن، Emepronium، آلپرنولول** و **Pinaverium**

علائم بالینی: سوزش سردل، درد قفسه سینه، اُدینوفاژی و دیسفاژی

عوارض: تنگی، خونریزی از مری و پرفوراسیون

درمان: قطع داروی مسبب معمولاً برای درمان و ترمیم مخاطی کافی است.

عفونت‌های مری

اپیدمیولوژی: عفونت‌های مری نادر بوده و معمولاً در مبتلایان به **نقص ایمنی** مانند ایدز، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و شیمی‌درمانی رخ می‌دهد. در مبتلایان به ایدز، با **کاهش تعداد لنفوسیت‌های CD4 T (به ویژه در موارد کمتر از ۱۰۰)**، شیوع ازوفاژیت عفونی بالاتر می‌رود.

نکته مبتلایان به ایدز باید تحت درمان نگهدارنده با **داروهای ضدقارچ** و **ضدویروسی** قرار گیرند.

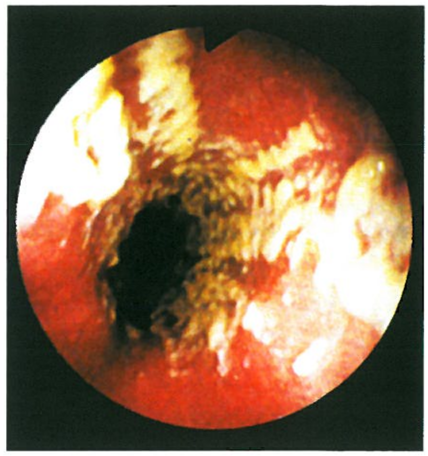
علائم بالینی: شایع‌ترین علامت ازوفاژیت عفونی، **اُدینوفاژی** بوده که غالباً همراه با **دیسفاژی، درد قفسه سینه** و **خونریزی گوارشی** رخ می‌دهد.

ازوفاژیت کاندیدایی

- **علائم بالینی:** شایع‌ترین علت ازوفاژیت عفونی بوده که با دیسفاژی و اُدینوفاژی تظاهر می‌یابد. وجود **برفک دهانی**، ارزش اخباری مثبت زیادی برای کاندیدیازیس مری دارد.
- **تشخیص:** در آندوسکوپی، **پچ‌های سفید شکننده** روی مخاط مری و در هیستولوژی، **هیف‌های قارچ** مشاهده می‌شوند **(شکل ۱۲-۴)**.
- **درمان: فلوکونازول خوراکی** برای درمان به کار می‌رود. در بیمارانی که قادر به تحمل درمان خوراکی نیستند، از **فلوکونازول وریدی** یا یک داروی **اکینوکاندین** استفاده می‌شود.

ازوفاژیت ناشی از سیتومگالوویروس (CMV)

- **اتیولوژی:** معمولاً در مبتلایان به نقص ایمنی شدید رخ می‌دهد.
- **علائم بالینی:** تظاهرات آن شبیه به ازوفاژیت کاندیدایی بوده، اما برفک دهان وجود ندارد.
- **تشخیص:** در آندوسکوپی، **زخم‌های سطحی و بزرگ (بالای ۱۰ cm)** با لبه‌های واضح و ظاهر «**Punched-out**» در قسمت‌های **میانی و دیستال** مری دیده می‌شود. **بیوپسی** مخاطی و زیرمخاطی از لبه و قاعده این زخم‌ها تشخیص را قطعی می‌کند. در هیستولوژی، سلول‌های آندوتلیال یا فیبروبلاست با **اجسام انکلوزیونی بزرگ و متراکم** مشاهده می‌شود.
- **درمان:** درمان با **گان‌سیکلویر وریدی، فوسکارنت وریدی** یا **والگان‌سیکلوویر خوراکی** یا **وریدی** صورت می‌گیرد.



شکل ۱۲-۴. ازوفاژیت کاندیدیایی. به پلاک‌های برجسته سفید رنگ مایل به زرد توجه کنید.

ازوفاژیت هرپسی

● **اتیولوژی:** ازوفاژیت ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) اغلب در مبتلایان به نقص ایمنی دیده می‌شود؛ هرچند ممکن است در بزرگسالان سالم نیز رخ دهد. **HSV-1** علت اغلب موارد ازوفاژیت هرپسی است؛ اما HSV-2 هم می‌تواند موجب ازوفاژیت شود.

● **تشخیص**

۱- در آندوسکوپی، **زخم‌های سطحی کوچک و متعدد در دیستال مری** مشاهده می‌شود. در عفونت‌های پیشرفته‌تر، ممکن است **زخم‌های بزرگ بهم چسبیده با غشای کاذب یا اپی‌تلیوم برهنه** وجود داشته باشد.

۲- برای تشخیص می‌توان از **کشت ویروس** یا **PCR** (حساسیت بیشتر) بر روی نمونه بیوپسی استفاده کرد.

۳- در هیستولوژی، **اجسام انکلوزیونی داخل هسته‌ای بزرگ (اجسام Cowdry نوع A)** به همراه **دژنراسیون بالونی** و **سلول‌های ژانت چندهسته‌ای** مشاهده می‌شود.

● **درمان:** برای درمان ازوفاژیت هرپسی، **آسیکلوویر خوراکی** یا **وریدی** یا **والاسیکلوویر خوراکی** به کار برده می‌شود.

مثال **خانم ۴۳ ساله به علت احساس درد و سوزش پشت استرنوم و اشکال در بلع طی ۲ ماه اخیر که به صورت متناوب بوده، مراجعه کرده و کاندید آندوسکوپی است. او سابقه بیماری دیابت دارد و اخیراً چندین بار به علت عفونت ادراری راجعه تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفته است. در آندوسکوپی، در بخش میانی و تحتانی مری، اریتم نسبتاً منتشر با پلاک‌های سفیدرنگ برجسته به ابعاد ۲ تا ۷ میلی‌متر دیده می‌شود. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۱۴۰۱)*

الف) پنتوپرازول تزریقی
ب) آسیکلوویر خوراکی
ج) فلوکونازول خوراکی
د) گان‌سیکلوویر وریدی

الف ب **ج** د

مثال **مرد ۴۴ ساله‌ای که یک سال قبل پیوند کلیه شده است با اُدینوفاژی مراجعه نموده است. در آندوسکوپی یک زخم بزرگ در $\frac{1}{3}$ تحتانی مری گزارش و بیوپسی انجام می‌شود؛ درمان انتخابی برای این بیمار چیست؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تبریز ـ تیر ۹۴)*

الف) گان سیکلوویر
ب) آسیکلوویر خوراکی
ج) آسیکلوویر وریدی
د) فلوکونازول

الف ب ج د

مثال **آقای ۳۷ ساله با اُدینوفاژی شدید مراجعه کرده است. در آندوسکوپی، زخم‌های Punched out در مری مشاهده گردیده است. در بافت‌شناسی، هسته با نمای شیشه مات و انکلوزیون بادی ائوزینوفیلیک کودری نوع A و سلول‌های غول‌آسا دیده شده است؛ مناسب‌ترین اقدام درمانی کدام است؟** *(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)*

الف) متیل پردنیزولون
ب) تالیدومید
ج) آسیکلوویر
د) کاسپوفونژین

الف ب **ج** د

اورژانس‌های مری

پرفوراسیون مری

● **اتیولوژی**

۱- شایع‌ترین علت پرفوراسیون مری، علل **یاتروژنیک** بوده که معمولاً ثانویه به آندوسکوپی، کارگذاری NG-Tube، اینتوباسیون یا اتساع مری رخ می‌دهد.

۲- **تروما، مواد سوزاننده، بدخیمی یا استفراغ شدید (سندرم Boerhaave)** نیز می‌توانند از علل دیگر آن باشند.

● **علائم بالینی:** شایع‌ترین علامت پرفوراسیون مری، **درد** بوده که محل آن به محل پارگی بستگی دارد. بیماران ممکن است با علائم **شوک** یا **عفونت سیستمیک** مراجعه کنند. در معاینه، **کریپتاسیون** در **گردن** یا **قفسه سینه** (به علت آمفیزم زیرجلدی) لمس می‌شود.

● **تشخیص:** پرفوراسیون مری نیاز به تشخیص و درمان سریع دارد.

۱- در **رادیوگرافی قفسه سینه**، هوا در مدیاستن، پلورال افیوژن، پنوموتوراکس و هوای زیر دیافراگم مشاهده می‌شود.

۲- تشخیص پرفوراسیون مری با **CT-Scan**، **تصویربرداری با گاستروگرافین** یا **آندوسکوپی اورژانسی** تائید می‌شود.

● **درمان:** در پرفوراسیون مری، **احیاء کافی بیمار** و شروع زودهنگام **آنتی‌بیوتیک** (در صورت نیاز) اهمیت دارد.

۱- در بیماران Unstable یا پرفوراسیون مری شکمی، **جراحی** اندیکاسیون دارد.

۲- از **آندوسکوپی** می‌توان برای کارگذاری استنت یا بستن مری با کلیپ استفاده کرد.

۳- پرفوراسیون مری را می‌توان به صورت **محافظه‌کارانه** درمان کرد. برای این کار، بیمار باید **حداقل ۷ روز، NPO** بوده و **تغذیه وریدی** و **آنتی‌بیوتیک تجربی** (از جمله داروهای ضدقارچ) دریافت کند. همچنین عوارض پرفوراسیون مری (مانند آبسه) باید درمان شوند.

اجسام خارجی و گیر کردن غذا

● **اتیولوژی:** بلع اجسام خارجی می‌تواند **اتفاقی** یا **عمدی** باشد. **غذا** هم ممکن است در مری گیر کند که معمولاً ثانویه به یک بیماری زمینه‌ای در مری مانند **تنگی پپتیک**، **حلقه شاتسکی**، **ازوفاژیت ائوزینوفیلیک** یا **بدخیمی** است.

● **علائم بالینی:** تظاهرات بالینی به اندازه، شکل، قوام و محل جسم خارجی بستگی دارد؛ اما برخی از بیماران **بی‌علامت** هستند. اجسام خارجی و

غذا می‌توانند موجب انسداد کامل مری شوند. بیماران قادر به کنترل ترشحات نبوده و دچار **درد شدید قفسه سینه** می‌شوند.

● **درمان:** اگر انسداد خودبه‌خود رفع نشود، **آندوسکوپی اورژانسی** اندیکاسیون دارد. در بعضی از موارد می‌توان قبل از آندوسکوپی، **گلوکاگون داخل وریدی** تزریق کرد. گلوکاگون موجب شُل شدن عضلات صاف مری و LES می‌شود.

پارگی مالوری ـ ویس

● **تعریف:** به پارگی لایه **مخاط** یا **زیرمخاط** مری در نزدیک محل اتصال معده به مری گفته می‌شود.

● **اتیولوژی:** هر عاملی که موجب افزایش فشار داخل شکم و فتق معده شود، می‌تواند پارگی مالوری ـ ویس ایجاد کند. غالباً پارگی به دنبال **اُغ زدن** یا **استفراغ** رخ می‌دهد؛ اما **زور زدن** و **سرفه شدید** نیز می‌تواند موجب پارگی شود.

● **علائم بالینی:** پارگی مالوری ـ ویس معمولاً با **هماتمز** و یا **ملنا** تظاهر می‌یابد. اغلب بیماران سابقه **اُغ زدن** یا **استفراغ** را ذکر می‌کنند.

● **تشخیص:** برای تشخیص پارگی مخاط و Rule out علل دیگر خونریزی گوارشی، **آندوسکوپی** اندیکاسیون دارد.

● **درمان:** درمان **حمایتی** شامل درمان بیماری‌های زمینه‌ای و کاهش تهوع اساس درمان است. پارگی مالوری ـ ویس ممکن است شدید باشد؛ اما به‌ندرت کشنده است. در خونریزی‌های ادامه‌دار، **درمان‌های آندوسکوپیک** شامل **تزریق موضعی اپی‌نفرین، کوتریزاسیون، لیگاسیون و بستن با کلیپ** قابل انجام هستند. در صورت عدم کنترل خونریزی، **آنژیوگرافی** و به‌ندرت، **جراحی** اندیکاسیون دارد.

مثال **خانم ۲۶ ساله‌ای متعاقب مصرف مقدار زیادی جوهر نمک دچار اختلال بلع، پلورال افیوژن و آمفیزم گردنی شده است که در بلع با ماده حاجب پرفوراسیون مری تائید شده است؛ کدام اقدام جهت ایشان مناسب نیست؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه اهواز ـ تیر ۹۸)

الف) NPO کردن بیمار
ب) تجویز هیدروکورتیزون
ج) آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف
د) تغذیه وریدی

الف **ب** ج د

اسکلرودرمی

فیزیوپاتولوژی: اسکلروز سیستمیک پیشرونده می‌تواند تمام قسمت‌های دستگاه گوارش را درگیر کند، اما غالباً مری گرفتار می‌شود. تخریب پیشرونده عضلات صاف، تجمع کلاژن و فیبروز دیواره مری، موجب **کاهش یا از بین رفتن پریستالتیسم، GERD** و **شُل شدن LES** می‌شود.

تشخیص: از **مانومتری** برای تشخیص درگیری مری در اسکلرودرمی، و از **آندوسکوپی** برای بررسی عوارض استفاده می‌شود.

بیماری‌های پوستی

اتیولوژی: بیماری‌های پوستی متعددی می‌توانند مری را درگیر کنند که عبارتند از: **پمفیگوس ولگاریس، بولوس پمفیگوئید، اریتم مولتی‌فرم، سندرم بهجت، لیکن پلان، درماتیت هرپتی‌فرم** و **سندرم استیون جانسون / نکروز اپیدرمولیز توکسیک (TEN/SJS)**

درمان: اساس درمان اختلالات مری در این موارد، درمان بیماری زمینه‌ای بوده و اغلب از **گلوکوکورتیکوئیدها** استفاده می‌شود.

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- سوزش سردل (Heartburn) و **رگورژیتاسیون** شایع‌ترین علائم بیماری‌های مری (به‌ویژه ریفلاکس معده به مری) هستند.

۲- در بیمارانی که علائم تیپیک ریفلاکس را دارند و فاقد علائم خطر (مانند دیسفاژی، اُدینوفاژی، کاهش وزن، آنمی، تهوع یا استفراغ) هستند، یک دوره **درمان تجربی با مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs)** توصیه می‌شود. در بیمارانی که به PPI پاسخ نمی‌دهند، انجام **آندوسکوپی** یا **مانیتورینگ pH** اندیکاسیون دارد.

۳- غربالگری مری بارت در **مردان** مبتلا به **GERD مزمن (بیشتر از ۵ سال)** و یا دارای **علائم هفتگی ریفلاکس** که ۲ مورد از ریسک فاکتورهای زیر را دارند، توصیه می‌شود:

- سن بالاتر از ۵۰ سال
- نژاد سفیدپوست
- چاقی مرکزی
- سابقه مصرف سیگار
- سابقه مری بارت یا آدنوکارسینوم مری در بستگان درجه اوّل

۴- بیماران مبتلا به مری بارت بدون دیسپلازی باید **هر ۳ تا ۵ سال** تحت آندوسکوپی قرار بگیرند؛ اما در دیسپلازی High-grade، باید هر **۳ ماه** آندوسکوپی تکرار شود

۵- **دیورتیکول زنکر** یک دیورتیکول **کاذب** بوده که معمولاً موجب دیسفاژی اُروفارنژیال، رگورژیتاسیون و بوی بدن دهان (Halitosis) می‌شود. درمان شامل **میوتومی کریکوفارنژیال** با یا بدون **آویزان کردن دیورتیکول** و یا **دیورتیکولکتومی** است.

۶- **حلقه شاتسکی** یک حلقه عضلانی در محل اتصال اپی‌تلیوم سنگفرشی و استوانه‌ای است که می‌تواند موجب تنگی لومن و **دیسفاژی مزمن و متناوب به غذاهای جامد** شده و با **دیلاتاسیون مکانیکی** درمان می‌شود.

۷- **پرده‌های اکتسابی مری** با **سندرم پلامر ـ وینسون** (شامل آنمی فقر آهن، گلوسیت، قاشقی شدن ناخن‌ها و کارسینوم مری و حلق) ارتباط دارند.

۸- علامت کلاسیک آشالازی، **دیسفاژی به جامدات و مایعات** است. در آشالازی کلاسیک، فقدان پریستالتیسم، شل شدن ناکامل یا عدم شُل شدن LES و فشار بالای LES در حالت استراحت وجود دارد و در Barium swallow، نمای **«منقار پرنده»** یا **«Bird's beak»** دیده می‌شود.

۹- **اسپاسم منتشر مری** با دیسفاژی و درد قفسه سینه تظاهر می‌یابد و در مانومتری، **انقباض‌های پره‌ماچور (کمتر از ۴/۵ ثانیه)** در حداقل ۲۰٪ از انقباض‌ها و **شل شدن طبیعی LES** مشاهده می‌شود.

۱۰- **ازوفاژیت ائوزینوفیلیک** با وجود **حداقل ۱۵ ائوزینوفیل در هر High-power field** مشخص می‌شود. در آندوسکوپی، حلقه‌های ائوزینوفیلیک ثابت در لومن مری **(Trachealization مری)** مشاهده می‌شود. در بیماران مشکوک به ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، یک دوره **درمان تجربی با PPI به مدت ۸ هفته** توصیه می‌شود که در صورت عدم پاسخ به PPI، تشخیص ازوفاژیت ائوزینوفیلیک قطعی می‌گردد. اوّلین خط درمان دارویی، **کورتیکواستروئیدهای موضعی خوراکی (فلوتیکازون یا بودزوناید) به مدت ۸ هفته** است.



۱۱- عفونت‌های مری در مبتلایان به **نقص ایمنی** مانند ایدز شایع بوده و شایع‌ترین علامت ازوفاژیت عفونی، **اُدینوفاژی** است.

۱۲- افتراق انواع **ازوفاژیت عفونی** و نحوه درمان آن به قرار زیر است:

الف) شایع‌ترین علت ازوفاژیت عفونی، **کاندیدا** است؛ **فلوکونازول خوراکی** برای درمان آن به کار می‌رود.

ب) ازوفاژیت ناشی از CMV با **زخم‌های سطحی و بزرگ (بالای ۱۰cm)** و ظاهر **«Punched-out»** در قسمت‌های **میانی** و **دیستال** مری مشخص می‌شود؛ درمان شامل **گان‌سیکلوویر وریدی**، **فوسکارنت وریدی** یا **والگان‌سیکلوویر خوراکی** یا **وریدی** است.

ج) ازوفاژیت هرپسی غالباً توسط HSV-1 ایجاد می‌شود و با **زخم‌های سطحی کوچک و متعدد در دیستال مری** مشخص می‌شود؛ برای درمان از **آسیکلوویر خوراکی** یا **وریدی** یا **والاسیکلوویر خوراکی** استفاده می‌شود.

۱۳- شایع‌ترین علت پرفوراسیون مری، علل **ایاتروژنیک** بوده که با **درد** تظاهر می‌یابد. در پرفوراسیون مری، **احیاء کافی بیمار** و شروع زودهنگام **آنتی‌بیوتیک** (در صورت نیاز) اهمیت دارد.

۱۴- پارگی مالوری-ویس معمولاً با **هماتمز** و یا **ملنا** تظاهر می‌یابد. اغلب بیماران سابقه **اُغ زدن** یا **استفراغ** را ذکر می‌کنند. درمان به صورت **حمایتی** و **درمان‌های آندوسکوپیک** شامل تزریق موضعی اپی‌نفرین، کوتریزاسیون، لیگاسیون و بستن با کلیپ صورت می‌گیرد.

PLUS نکات مهم
Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- واریس مری در ۵۰٪ از مبتلایان به **سیروز** رخ می‌دهد. **هیپرتانسیون پورت** موجب واریس مری می‌شود.

۲- در ازوفاژیت ناشی از هرپس سیمپلکس، انکلوزیون فقط در **هسته** دیده می‌شود ولی در ازوفاژیت ناشی از CMV، انکلوزیون هم در **هسته** و هم در **سیتوپلاسم** دیده می‌شود.

۳- یافته‌های مهم پاتولوژیک ناشی از **ازوفاژیت رفلاکسی** به قرار زیر هستند:

- انفیلتراسیون ائوزینوفیل به مخاط
- هیپرپلازی لایه بازال
- طویل شدن پاپی‌های لامینا پروپریا

۴- مهمترین عارضه رفلاکس مزمن، **مری بارت** است.

۵- در مری بارت، اپی‌تلیوم اسکواموس طبیعی مری به **اپی‌تلیوم استوانه‌ای** (به طور مشخص **سلول گابلت**) تبدیل می‌گردد.

۶- مری بارت، ریسک **آدنوکارسینوم مری** را افزایش می‌دهد.

۷- آدنوکارسینوم مری در نمای میکروسکوپی به شکل **ضایعات غددی** بوده که **موسین** ترشح می‌کنند.

۸- ویژگی‌های پاتولوژی SCC از جمله SCC مری به قرار زیر هستند:

- آشیانه‌هایی از کراتین (Nest of keratin)
- پُل‌های بین سلولی (Intercellular bridges)
- تشکیل مروارید (Pearl formation)

۹- آدنوکارسینوم مری بیشتر در $\frac{1}{3}$ **دیستال مری** ایجاد شده در حالی که **SCC** بیشتر در $\frac{1}{3}$ **میانی مری** رخ می‌دهد.

زخم پپتیک

۵

هاریسون ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۵

درصد سئوالات فصل ۵ در ۲۰ سال اخیر: ۱۴/۲۸٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- روش‌های تشخیصی زخم پپتیک، ۲- H.pylori، ۳- تست اوره‌آز تنفسی، ۴- درمان زخم پپتیک (ترکیبات چند دارویی)، ۵- عوارض زخم پپتیک، ۶- پیشگیری از زخم پپتیک در کسانی که NSAID مصرف می‌کنند. ۷- سندرم دامپینگ، ۸- جداول ۱-۵، ۲-۵، ۳-۵، ۹- الگوریتم نحوه برخورد با دیس‌پپسی **(۱۰۰٪ امتحانی)**

زخم پپتیک (PUD)

درد سوزشی اپی‌گاستر که با گرسنگی تشدید و با غذا خوردن برطرف می‌شود، علامت مهم **زخم پپتیک** است؛ با این وجود ۹۰٪ بیمارانی که این علائم را دارند (دیس‌پپسی) **فاقد زخم** بوده و همچنین بسیاری از مبتلایان به زخم پپتیک، **بی‌علامت** هستند. شیوع زخم پپتیک حدود **۸/۴٪** بوده و در **مردان** اندکی شایع‌تر است.

توجه بیماری زخم پپتیک عامل مهمی در غیبت از محل کار و سلامت کلی بیمار بوده و تأثیر مهمی بر روی کیفیت زندگی دارد.

عوامل دفاعی در برابر زخم پپتیک

اوّلین لایه دفاعی، **لایه موکوس - بی‌کربنات - فسفولیپید** است. دوّمین سد دفاعی، **سلول‌های اپی‌تلیال سطحی** هستند.

■ **نقش پروستاگلاندین‌ها:** پروستاگلاندین‌ها نقش محوری در سیستم دفاعی - ترمیمی اپی‌تلیال معده دارند. مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)، سنتز پروستاگلاندین‌ها را مختل می‌کنند. آنزیم سیکلو اکسیژناز دو نوع COX-1 و COX-2 دارد.

۱- اثرات سمی داروهای NSAID بر روی دستگاه گوارش (زخم پپتیک) به علت اثر مهاری بر روی **COX-1** می‌باشد.

۲- NSAIDهای انتخابی با اثر مهاری بر روی COX-2، عوارض گوارشی اندکی دارند؛ ولی ریسک **عوارض قلبی - عروقی** از جمله **انفارکتوس میوکارد** را بالا می‌برند.

■ **نقش اکسید نیتریک (NO):** اکسید نیتریک در حفظ تمامیت مخاط معده نقش مهمی دارد. آنزیم NO سنتتاز با تحریک تولید موکوس، افزایش جریان خون مخاطی و حفظ عملکرد سد دفاعی سلول اپی‌تلیال نقش کلیدی در حفاظت سلولی دارد.

■ **سلول‌های T-Helper:** سلول‌های **T-Helper (شامل Th و Th Reg cells)** نقش مهمی در **فیزیولوژی معده** دارند. این سلول‌ها با تولید سیتوکین‌های مختلف در ترشح معده تا جایگزینی سلول‌های اپی‌تلیومی نقش دارند.

■ **فلورمیکروبی معده:** معده دارای فلور طبیعی از میکروب‌های مختلف است. **تغییر در تعادل میکروارگانیسم‌های موجود در معده** در ایجاد زخم پپتیک، گاستریت و کانسر معده نقش دارد.

فیزیولوژی معده

■ **ترشحات معده:** اسید کلریدریک (HCl) و پپسینوژن دو فرآورده ترشحی معده هستند که می‌توانند موجب آسیب به مخاط شوند.

توجه اسید و پپسینوژن معده در هضم **پروتئین‌ها**، **جذب آهن**، **کلسیم**، **منیزیوم و ویتامین B12** و همچنین **کشتن باکتری‌ها** نقش دارند.

■ **اسید معده:** اسید معده در **وضعیت پایه و تحریک شده**، ترشح می‌شود.

● **وضعیت پایه:** دارای یک الگوی شبانه‌روزی بوده به طوری که در طی **شب**، حداکثر و در **ابتدای صبح** در حداقل ممکن ترشح می‌شود. ترشح پایه اسید معده تحت تأثیر دو عامل زیر است:

۱- سیستم کلینرژیک (از طریق عصب واگ)

۲- سیستم هیستامینرژیک

● **وضعیت تحریک شده:** ترشح اسید معده در این وضعیت در سه مرحله ترشح می‌شود که عبارتند از:

۱- **مرحله مغزی:** با بوکردن و چشیدن غذا

۲- **مرحله معده:** آمینواسیدها و اتساع جدار معده سبب ترشح اسید و گاسترین می‌شود.

۳- **مرحله روده‌ای:** با ورود غذا به روده، ترشح اسید معده تحریک می‌شود.

● **سلول‌های پاریتال:** سلول‌های پاریتال معده، اسید ترشح می‌کنند. این سلول‌ها همچنین **فاکتور داخلی** و **اینترلوکین - ۱۱** ترشح می‌نمایند.

● **مهارکننده‌های ترشح اسید:** سوماتوستاتین ترشح اسید معده را سرکوب می‌کند.

▣ **پپسینوژن:** **سلول‌های اصلی (Chief cell)** که در **فوندوس معده** قرار دارند، پپسینوژن ترشح می‌کنند. اسید معده، پپسینوژن را به پپسین تبدیل می‌کند. پپسین یک **آنزیم پروتئولیتیک** بوده که برای فعالیت به **محیط اسیدی (pH کمتر از ۲)** نیاز دارد. در pH برابر با ۴، فعالیت پپسین کاهش می‌یابد.

تعریف زخم پپتیک

زخم پپتیک هر دو نوع زخم معده و دئودنوم را شامل می‌شود. زخم پپتیک عبارت است از: **شکافی به قطر بیشتر از ۵ میلی‌متر و با عمقی تا زیر مخاط (Submucosa)**

ریسک فاکتورها

ریسک فاکتورهای زخم پپتیک به ترتیب براساس نسبت شانس عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی):**

۱- H.Pylori مهمترین عامل خطر با نسبت شانس ۳/۷ است.

۲- داروهای NSAID (با نسبت شانس ۳/۳)

۳- بیماری‌های انسدادی مزمن ریه (COPD) (با نسبت شانس ۲/۳۴)

۴- نارسایی مزمن کلیه (با نسبت شانس ۲/۲۹)

۵- مصرف سیگار در حال حاضر (با نسبت شانس ۱/۹۹)

۶- سن بالا (با نسبت شانس ۱/۶۷)

۷- مصرف سیگار در گذشته (با نسبت شانس ۱/۵۵)

۸- حداقل ۳ بار ویزیت شدن توسط پزشک در سال (با نسبت شانس ۱/۴۹)

۹- بیماری عروق کرونر (با نسبت شانس ۱/۴۶)

۱۰- سابقه مصرف الکل (با نسبت شانس ۱/۲۹)

۱۱- نژاد آفریقایی ـ آمریکایی (با نسبت شانس ۱/۲)

۱۲- چاقی (با نسبت شانس ۱/۱۸)

۱۳- دیابت (با نسبت شانس ۱/۱۳)

توجه داروهای **SSRI** و **جراحی بای‌پس معده** نیز ریسک زخم پپتیک را افزایش می‌دهند.

توجه بروز **زخم پپتیک ایدیوپاتیک** در حال افزایش است.

اپیدمیولوژی

۱- زخم معده در سنین **بالاتری** نسبت به زخم دئودنوم ایجاد می‌شود و شیوع کمتری دارد اما در **اتوپسی‌ها** میزان بروز زخم معده و دئودنوم یکسان است.

۲- حداکثر میزان بروز زخم معده در **دهه ششم** بوده و در **مردان** شایع‌تر از زنان است.

۳- شیوع زخم دئودنوم کاهش یافته است که به علت **کاهش شیوع H.pylori** است. درمان H.Pylori، موارد عود را به میزان ۸۰٪ کم کرده است.

پاتولوژی

بیش از ۹۵٪ زخم‌های دئودنوم در **قسمت اوّل دئودنوم** و بیش از ۹۰٪ در **۳ سانتی‌متری اوّل پیلور** قرار دارند. زخم‌ها معمولاً **حدود مشخص** و اندازه‌ای کمتر یا مساوی **۱ سانتی‌متر (گاهی ۳ تا ۶ سانتی‌متر)** دارند. قاعده زخم حاوی یک منطقه **نکروز ائوزینوفیلیک** همراه با **فیبروز** در اطراف است.

ارتباط زخم پپتیک با بدخیمی

وجود **بدخیمی** در **زخم‌های دئودنوم** بسیار نادر است. **زخم‌های معده** برخلاف دئودنوم می‌توانند بدخیم باشند. زخم‌های خوش‌خیم معمولاً **دیستال به محل اتصال آنتر به مخاط مترشحه اسید** قرار دارند. وجود زخم خوش‌خیم معده در ناحیه **فوندوس** بسیار نادر است.

۱- زخم‌های معده ناشی از NSAIDs برخلاف موارد مرتبط با H.Pylori با **گاستریت مزمن فعال همراه نیستند.**

۲- زخم‌های معده خوش‌خیم ناشی از H.Pylori با **گاستریت آنتروم** همراه هستند.

فیزیوپاتولوژی و تقسیم‌بندی

▣ **فیزیوپاتولوژی:** **هلیکوباکتر پیلوری (H.Pylori) و مصرف NSAIDs** علت اکثر موارد زخم معده و دئودنوم را تشکیل می‌دهند.

۱- در زخم دئودنوم، **ترشح پایه و شبانه اسید معده** افزایش می‌یابد که علت آن ممکن است عفونت با هلیکوباکتر پیلوری باشد؛ همچنین تولید **بی‌کربنات** در زخم دئودنوم کاهش می‌آید که علت آن هم ممکن است هلیکوباکتر پیلوری باشد. لذا در زخم دئودنوم **ترشح اسید افزایش و تولید بی‌کربنات کاهش** می‌یابد.

۲- در **زخم معده**، ترشح اسید پایه و تحریک شده **طبیعی** یا **کاهش** یافته است.

▣ **تقسیم‌بندی زخم‌های معده براساس محل قرارگیری:** زخم‌های معده براساس محل قرارگیری آنها به ۴ گروه تقسیم می‌گردند که عبارتند از:

● **Type I:** در **تنه معده** قرار گرفته‌اند و همراه با **کاهش تولید اسید** معده هستند.

● **Type II:** در **آنتروم معده** قرار دارند. اسید معده می‌تواند **پائین یا طبیعی** باشد.

● **Type III:** در **۳ سانتی‌متری پیلور** رخ می‌دهند و به صورت شایع با زخم‌های دئودنوم همراه هستند. در این نوع تولید اسید طبیعی یا افزایش یافته است.

● **Type IV:** در **کاردیا** یافت می‌شوند و با کاهش تولید اسید معده همراه است.

H.Pylori و اختلالات اسید پپتیک

▣ **اهمیت:** عفونت معده با H.Pylori در ایجاد **بیماری زخم پپتیک، لنفوم MALT و آدنوکارسینوم معده** نقش دارد. ریشه‌کنی عفونت H.Pylori موجب کاهش **کانسر معده** افراد High risk می‌شود؛ به خصوص در افرادی که هنوز دچار **گاستریت آتروفیک مزمن و متاپلازی معده** نشده‌اند.

▣ **باکتریولوژی:** هلیکوباکتر پیلوری (H.Pylori) یک **باسیل گرم منفی میکروآئروفیلیک و S شکل** بوده که در ژل مخاطی یا در بین لایه مخاطی و اپی‌تلیوم معده در **ناحیه آنتر** وجود دارد. این باکتری قادر است با تولید اوره‌آز، اوره را به آب و آمونیاک تبدیل کرده و محیط اسیدی اطراف را قلیایی نماید.

نکته‌ای بسیار مهم H.Pylori به اپیتلیوم معده متصل می‌گردد، لیکن به سلول‌ها حمله نمی‌کند **(شکل ۱-۵)**.

▣ **اپیدمیولوژی:** در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪ مردم قبل از ۲۰ سالگی به H.Pylori آلوده می‌شوند.



شکل ۱-۵. هلیکوباکترپیلوری به اپی‌تلیوم معده متصل می‌گردد، لیکن به سلول‌ها حمله نمی‌کند (H.pylori هیچگاه به زیرمخاط تهاجم نمی‌کند)

۱- با **افزایش سن** خطر ابتلاء به عفونت H.Pylori افزایش می‌یابد.

۲- **نژاد** در شیوع عفونت H.Pylori نقشی ندارد.

۳- انتقال H.Pylori از شخص به شخص و از راه **دهانی - دهانی** یا **دهانی- مدفوعی** صورت می‌گیرد.

۴- شیوع H.Pylori در کشورهای صنعتی کمتر از کشورهای در حال توسعه است، با این حال ریسک عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای در حال توسعه هم رو به **کاهش** است.

▣ **ریسک فاکتورها:** دو عاملی که سبب کلونیزاسیون H.Pylori می‌شوند، عبارتند از: **۱- طبقه اقتصادی ـ اجتماعی پائین و ۲- سطح تحصیلات پائین.** سایر ریسک فاکتورهای عفونت با H.Pylori عبارتند از: **تولد یا سکونت در کشورهای در حال توسعه، تراکم جمعیت، زندگی در شرایط غیربهداشتی، مصرف غذا یا آب آلوده و تماس با محتویات معده اشخاص آلوده.**

▣ **فیزیوپاتولوژی:** عفونت با H.Pylori تقریباً همیشه به **گاستریت فعال مزمن** منجر می‌شود. اما فقط ۱۵-۱۰٪ افراد آلوده دچار زخم پپتیک آشکار می‌شوند. H.Pylori با بیش از **۹۰٪ زخم‌های دئودنوم (DU)** مرتبط می‌باشد، اما مشخص گردیده است که فقط در **۳۰ تا ۶۰٪ مبتلایان به زخم معده (GU)** و **۵۰ تا ۷۰٪ مبتلایان به زخم دئودنوم (DU)** H.Pylori یافت می‌شود.

۱- فاکتورهای ویرولانس H.Pylori شامل **GGT**، **CagA**، **Cag-PAI** و **VacA** می‌باشند.

۲- عفونت با H.Pylori ترشح پایه و تحریک شده **گاسترین** را افزایش می‌دهد.

۳- عواقب عفونت با H.Pylori عبارتند از: **گاستریت فعال مزمن (شایعترین)، زخم پپتیک، لنفوم MALT و کانسر معده (۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۲-۵).**

۴- H.Pylori با معرفی CagA به سلول‌های میزبان موجب آسیب سلولی و در نهایت آپوپتوز می‌شود.

▣ **H.Pylori و زخم دئودنوم**

۱- گونه‌های H.Pylori که موجب زخم دئودنوم می‌شوند، قدرت تهاجمی بیشتری داشته و دارای **ژن dupA** هستند.

۲- عفونت H.Pylori در **آنتروم** موجب **افزایش تولید اسید** می‌شود.

۳- در مبتلایان به H.Pylori، تولید **گاسترین پایه و تحریک شده** افزایش می‌یابد؛ در حالی که سلول‌های D تولیدکننده **سوماتوستاتین** کم می‌شوند.

۴- عفونت با H.Pylori موجب **کاهش تولید بیکربنات** در مخاط دئودنوم می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ **H.Pylori و زخم معده:** زخم معده با پان‌گاستریت ناشی H.Pylori مرتبط است. در زخم معده برخلاف زخم دئودنوم، ترشح **اسید طبیعی یا پائین** است که علت آن ممکن است مهار بیان پمپ H^+, K^+-ATPase توسط باکتری باشد.

یادآوری در زخم دئودنوم تولید اسید **افزایش** می‌یابد در حالی که در زخم معده، تولید اسید **طبیعی یا کاهش** یافته است **(۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ **سیر طبیعی عفونت H.Pylori:** اثرات H.Pylori بر روی دستگاه گوارش متغیر بوده و به عوامل میکروبی و میزبان بستگی دارد.

۱- اگر موجب **گاستریت در آنتروم** شود با ایجاد **زخم دئودنوم** ارتباط دارد.

۲- اگر موجب **گاستریت در تنه معده** شود موجب **زخم معده، آتروفی معده و سرطان معده** می‌شود.

۳- اگر موجب **Non-atrophic Pangastritis** شود با **لنفوم MALT** مرتبط می‌شود.

توجه تمام موارد فوق می‌توانند «**بی‌علامت**» باشند.

مثال **شایع‌ترین عارضه‌ای که در افراد مبتلا به عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در طولانی مدت مورد انتظار است چیست؟**

(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)

الف) اُولسر پپتیک

ب) Carcinoma or MALT Lymphoma

ج) Atrophic gastraitis

د) Choronic active gastritis

توضیح و یادآوری بسیار مهم عفونت با هلیکوباکتر پیلوری موجب عوارض زیر می‌شود **(شکل ۲-۵):**

۱- گاستریت فعال مزمن (شایعترین)

۲- زخم پپتیک

۳- لنفوم Malt

۴- کانسر معده (آدنوکارسینوم معده)

الف ب ج **د**

مثال **در رابطه با زخم‌های اسید پپتیک، گزینه صحیح کدام است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

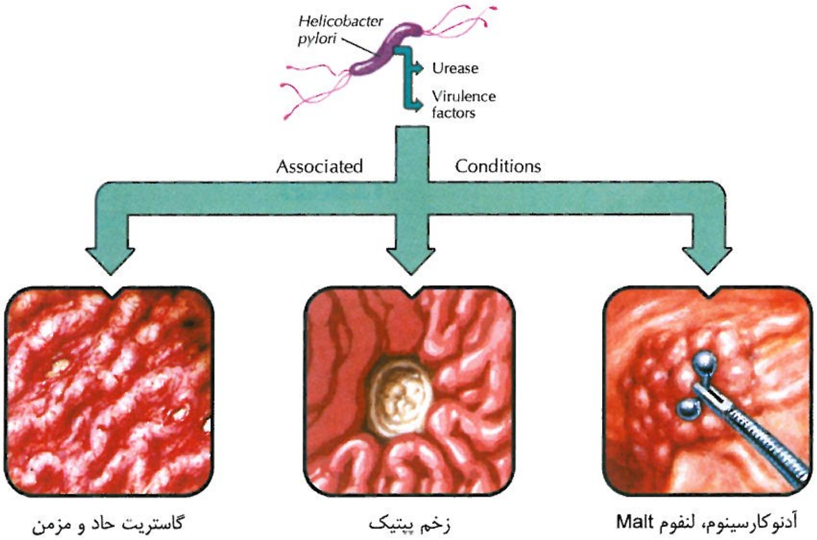
الف) در پاتوفیزیولوژی زخم معده، کاهش ترشح اسید معده وجود دارد.

ب) در پاتوفیزیولوژی زخم دئودنوم، افزایش میزان ترشح بی‌کربنات در دئودنوم وجود دارد.

ج) اکثریت بیماران با عفونت H.pylori در معده، به زخم‌های پپتیک مبتلا می‌گردند.

د) در کشورهای در حال پیشرفت، خطر ابتلا به H.pylori در حال افزایش می‌باشد.

الف ب ج د



شکل ۲-۵. عواقب ناشی از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری

مثال در زمینه تأثیر بر کولونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری کدام گزینه صحیح نیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) تحصیلات ب) نژاد

ج) طبقه اقتصادی - اجتماعی د) تماس با محتویات معده فرد آلوده

الف ب ج د

بیماری ناشی از مصرف NSAIDs

عوارض ناشی از مصرف NSAIDs از **تهوع و دیس‌پپسی** (به میزان ۵۰ تا ۶۰٪) تا ایجاد **زخم پپتیک واضح در آندوسکوپی** (۱۵ تا ۳۰٪ از کسانی که به صورت منظم NSAID مصرف می‌نمایند) همراه با **خونریزی یا پرفوراسیون** (۱/۵٪ مصرف‌کنندگان در سال) متغیر می‌باشد. حتی مصرف ۷۵mg آسپیرین در روز ممکن است موجب **زخم شدید گاسترودئودنال** شود، لذا **هیچ دوزی از NSAIDs کاملاً بی‌خطر نمی‌باشد (جدول ۱-۵).**

نکته ۸۰٪ مبتلایان به عوارض جدی ناشی از مصرف NSAIDs هیچ‌گونه سابقه‌ای از دیس‌پپسی ندارند.

نکته مهمترین مکانیسمی که NSAID موجب زخم می‌شود، **اختلال در سنتز پروستاگلاندین‌ها** می‌باشد.

توجه داروهای **SSRI** دارای اثر سینرژیک با NSAIDs در ایجاد خونریزی گوارشی هستند که علت آن کاهش تجمع پلاکتی از طریق کاهش میزان سروتونین در پلاکت‌ها می‌باشد.

مثال آقایی ۷۸ ساله به دنبال مصرف ناپروکسن دچار درد اپی‌گاستر و هماتمز شده است. در آندوسکوپی وی یک اولسر Clean base در بولب دئودنوم و آزمایش RUT مثبت از نظر H.Pylori گزارش شده است. سابقه مصرف سیگار و الکل را از ۴۰ سال قبل ذکر می‌کند. کدامیک از موارد زیر را فاکتور مهم‌تری برای ایجاد اولسر ناشی از NSAID وی می‌دانید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) سن بالا ب) عفونت همزمان با H.pylori

ج) سیگار د) الکل

توضیح: با توجه به **جدول ۱-۵**

الف ب ج د

جدول ۱-۵. ریسک فاکتورهای ایجاد زخم گاسترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs (۱۰۰٪ امتحانی)

ریسک فاکتورهای ثابت‌شده
- سن بالا
- سابقه زخم
- مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها
- مصرف دوز بالای NSAIDs
- مصرف چندین NSAIDs با هم
- مصرف همزمان ضدانعقادها (آنتی‌کوآگولان‌ها) و یا کلوپیدوگرل
- بیماری جدی یا چندسیستمی

ریسک فاکتورهای احتمالی
- عفونت همزمان با H. Pylori
- سیگار کشیدن
- نوشیدن الکل

مثال آقای ۵۰ ساله به دلیل درد مفاصل، کاندید مصرف داروی NSAID است. کدامیک از موارد زیر، فاکتور خطر قطعی‌تری برای عوارض گوارشی با NSAID هستند؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ خرداد ۱۴۰۰)*

الف) مصرف روزانه یک پاکت سیگار از سال‌ها قبل

ب) سابقه ابتلا به ریفلاکس از سال‌ها قبل

ج) سابقه مصرف الکل از سال‌ها قبل

د) سابقه بیماری کرونری قلب تحت درمان با کلوپیدوگرل

الف ب ج د

عوامل دیگری بجز H.Pylori و NSAID در بیماری اسید پپتیک

از این دسته عوامل می‌توان به **کشیدن سیگار، ژنتیک، استرس‌های روانی و رژیم غذایی** اشاره کرد. بعضی از بیماری‌های خاص نیز با زخم پپتیک ارتباط دارند **(جدول ۲-۵).**

جدول ۲-۵. اختلالات مرتبط با زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی)

▣ ارتباط قوی	▣ ارتباط احتمالی
• سن بالا	• هیپرپاراتیروئیدی
• بیماری مزمن ریوی	• بیماری عروق کرونر
• نارسایی مزمن کلیه	• پلی‌سیتمی‌ورا
• سیروز	• پانکراتیت مزمن
• سنگ کلیه	• سابقه مصرف الکل
• کمبود α_1-آنتی‌تریپسین	• چاقی
• ماستوسیتوز سیستمیک	• نژاد سیاهپوست (آمریکایی-آفریقایی)
	• ۳ نوبت یا بیشتر مراجعه به پزشک در سال

۱- **در افراد سیگاری** شانس ابتلاء به زخم پپتیک بیشتر، شانس بهبودی زخم کمتر، پاسخ به درمان ضعیفتر و عوارض بیماری مانند پرفوراسیون بیشتر است. در افراد **سیگاری** ترشح اسید غیرطبیعی نمی‌باشد. سیگار با مکانیسم‌های زیر موجب زخم پپتیک می‌گردد:

الف) تغییر سرعت تخلیه معده

ب) کاهش تولید بی‌کربنات در پروگزیمال دئودنوم

ج) افزایش ریسک عفونت با H.pylori

د) تولید رادیکال‌های آزاد

۲- **گروه خونی O و فنوتیپ غیرترشحی** به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی برای زخم پپتیک مطرح می‌باشند. هلیکوباکتر پیلوری میل ترکیبی بیشتری با آنتی‌ژن‌های **گروه خونی O** دارد.

۳- احتمال ایجاد زخم در بستگان درجه اوّل مبتلایان به **زخم دئودنوم**، ۳ برابر بیشتر است.

۴- اگر چه زخم پپتیک با **صفات شخصیتی خاصی (Neuroticism)** ارتباط دارد اما هیچ تیپ شخصیتی مشخصی برای آن یافت نشده است.

۵- **استرس‌های سایکولوژیک** در ایجاد زخم پپتیک مطرح بوده است ولی مطالعات مختلف نتوانسته اثر آن را ثابت کند.

۶- هیچ رژیم غذایی خاصی که باعث بروز زخم تیپیک شود، مشخص نشده است.

مثال **مرد ۲۷ ساله‌ای که زخم اثنی‌عشر دارد. H.Pylori منفی و NSAID مصرف نمی‌کند. کدامیک از بیماری‌های مزمن زیر ارتباط قوی با ایجاد زخم ندارد؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه اهواز - تیر ۹۴)*

الف) ماستوسیتوز سیستمیک
ب) سیروز
ج) سنگ کلیه
د) پانکراتیت مزمن

توضیح: با توجه به **جدول ۲-۵**

الف ب ج **د**

مثال **مرد ۵۲ ساله‌ای با درد اپی‌گاستر مراجعه کرده است. بیمار تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرد و یک زخم در آنتروم مشاهده می‌شود و در نمونه گرفته‌شده از معده حین آندوسکوپی، هلیکوباکتر پیلوری منفی است. بیمار سابقه مصرف NSAIDs را نمی‌دهد. مصرف کدامیک از موارد زیر ممکن است علت ایجادکننده زخم معده در این بیمار باشد؟** *(پرانترنی - شهریور ۱۴۰۱)*

الف) شیرین‌بیان
ب) کلوپیدوگرل
ج) نورتریپتیلین
د) هیدروکلروتیازید

توضیح: با توجه به **جدول ۳-۵**

الف **ب** ج د

جدول ۳-۵. علل زخم‌هایی که ناشی از هلیکوباکترپیلوری یا NSAID نیستند (۱۰۰٪ امتحانی)

▣ **عفونت**
- سیتومگالوویروس
- ویروس هرپس سیمپلکس
- Helicobacter heilmanni

▣ **داروها و توکسین‌ها**
- بیس‌فسفونات‌ها
- شیمی‌درمانی
- کلوپیدوگرل
- کوکائین کراک (Crack Cocaine)
- گلوکوکورتیکوئیدها (وقتی همراه با NSAIDها مصرف شوند)
- مایکوفنولات موفتیل
- کلرید پتاسیم

▣ **سایر عوامل**
- بازوفیلی در بیماری میلوپرولیفراتیو
- انسداد دئودنوم (مانند پانکراس حلقوی)
- بیماری انفیلتراتیو
- ایسکمی
- رادیوتراپی
- انفیلتراسیون ائوزینوفیلی
- سارکوئیدوز
- بیماری کرون
- اختلال افزایش ترشح ایدیوپاتیک

تظاهرات بالینی

▣ **تظاهرات زخم پپتیک: درد اپی‌گاستر** به صورت یک حالت سوزشی یا مالشی در زخم معده و دئودنوم وجود دارد، اما معیار خوبی برای تشخیص نیست. حدود $\frac{2}{3}$ مبتلایان به زخم پپتیک دچار درد شکمی نمی‌شوند.

۱- درد تیپیک ناشی از زخم دئودنوم حدود **۹۰ دقیقه تا ۳ ساعت پس از خوردن غذا** ایجاد می‌شود و معمولاً با خوردن **غذا یا آنتی‌اسید** تسکین می‌یابد، در حالی که درد ناشی از زخم معده می‌تواند با **خوردن غذا تشدید شود.**

۲- دردی که بیمار را از **خواب** بیدار می‌کند در $\frac{2}{3}$ مبتلایان به **زخم دئودنوم** و $\frac{1}{3}$ بیماران دارای **سوءهاضمه بدون زخم (NUD)** وجود دارد.

۳- دردی که بیمار را بین **نیمه‌شب تا ساعت ۳ بامداد از خواب بیدار می‌کند**، مهمترین و بهترین نشانه **زخم دئودنوم** است.

۴- در زخم معده، **تهوع و کاهش وزن** شیوع بیشتری نسبت به دئودنوم دارد.

۵- در **بیماران مسن**، به احتمال کمتری درد شکمی از علائم زخم پپتیک می‌باشد و در عوض ممکن است با عوارضی مثل **پرفوراسیون** یا **خونریزی** تظاهر پیدا کنند.

▣ **تظاهرات مربوط به عوارض زخم پپتیک:** تغییر در شدت یا محل درد و همچنین شروع علائمی مانند **تهوع** و یا **استفراغ** می‌تواند نشانه‌ای از بروز عوارض باشد. تا ۸۷٪ مصرف‌کنندگان NSAIDs بدون وجود هیچگونه علائم قبلی با یکی از عوارض زخم **(خونریزی، پرفوراسیون و انسداد)** مراجعه می‌کنند.

▣ **معاینه بالینی:** شایع‌ترین یافته بالینی در مبتلایان به زخم پپتیک، **تندرنس اپیگاستر** است.

عوارض زخم پپتیک

خونریزی گوارشی

خونریزی گوارشی شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک بوده و در افراد بالای ۶۰ سال به علت مصرف زیاد NSAIDs شیوع بیشتری دارد. شیوع این عارضه **۱۵٪** است. میزان مرگ و میر ۳۰ روزه ناشی از خونریزی گوارشی در زخم پپتیک **۲/۵ تا ۱۰ ٪** است. **بیش از ۵۰٪** از خونریزی‌های گوارشی فاقد هرگونه **علائم و نشانه‌های هشداردهنده قبلی** می‌باشند.

پرفوراسیون

▣ **اپیدمیولوژی:** پرفوراسیون دوّمین عارضه شایع زخم پپتیک بوده که در افراد مُسن شیوع بیشتری دارد. شیوع این عارضه **۶ تا ۷٪** است. میزان مرگ و میر ۳۰ روزه ناشی از پرفوراسیون **بیشتر از ۲۰٪** است.

! توجه شیوع پرفوراسیون زخم دئودنوم، **کم** شده است که علت آن **افزایش ریشه‌کنی H.Pylori** است، در حالی که شیوع پرفوراسیون زخم معده، **بالا رفته** است که علت آن مصرف **داروهای NSAID** است.

▣ **نفوذ:** نفوذ (Penetration) شکلی از پرفوراسیون است که در آن از بستر زخم به داخل عضو مجاور تونل زده می‌شود.

۱- نفوذ زخم دئودنوم بیشتر از سمت **خلف** و به داخل **پانکراس (ایجاد پانکراتیت)** و **نفوذ زخم معده** بیشتر به سمت **لوب چپ کبد** صورت می‌گیرد.

۲- در زخم معده ممکن است **فیستول‌های گاستروکولیک** ایجاد شوند.

▣ **علائم بالینی:** تریاد کلاسیک پرفوراسیون شامل **درد شکمی حاد، تاکی‌کاردی و سفتی شکم** است. در افراد مُسن و مبتلایان به نقص ایمنی، ممکن است تریاد کلاسیک مشاهده نشود.

۱- شکم شدیداً تندر و تخته‌ای شکل (Board like) نشانه پرفوراسیون است.

۲- سوءهاضمه‌ای که دائمی شود، دیگر با خوردن غذا و آنتی‌اسید تسکین نیابد یا به پشت تیر بکشد، می‌تواند نشان‌دهنده **یک زخم در حال نفوذ به پانکراس** باشد **(شکل ۳-۵)**.

مثال **آقای ۵۰ ساله با سابقه درد اپیگاستر هنگام گرسنگی که شب‌ها وی را از خواب بیدار می‌کند، با تشدید ناگهانی درد مراجعه کرده است. شدت درد به حدی است که بیمار اجازه معاینه شکم را نمی‌دهد. مناسب‌ترین اقدام تشخیصی کدام است؟** *(پرانترنی ـ مرداد ۸۸)*

الف) بررسی قسمت فوقانی دستگاه گوارش با باریوم

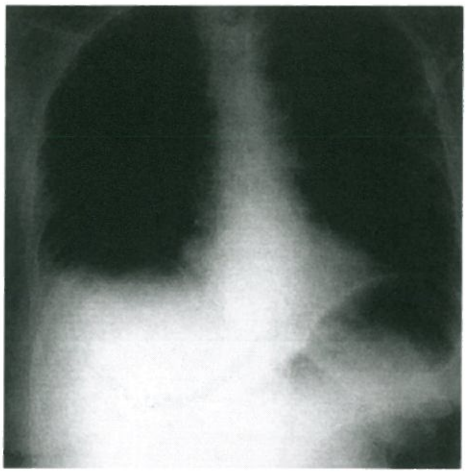
ب) آندوسکوپی مری، معده و اثنی‌عشر

ج) سونوگرافی شکم

د) عکس ایستاده قفسه سینه

توضیح: با تشخیص **پرفوراسیون**

الف ب ج د



شکل ۳-۵. گاز در داخل شکم متعاقب پرفوراسیون

انسداد راه خروجی معده

▣ **اپیدمیولوژی:** انسداد راه خروجی معده **نادرترین (۲-۱٪)** عارضه زخم پپتیک بوده که به علت **ادم** و **التهاب** ناشی از زخم یا ایجاد اسکار در **ناحیه پره‌پیلوریک** یا **دئودنوم** ایجاد می‌شود.

▣ **علائم بالینی: سیری زودرس، تهوع، استفراغ، درد شکم پس از خوردن غذا و کاهش وزن** مطرح کننده انسداد راه خروجی معده است. دردی که **با خوردن غذا تشدید شود و با تهوع و استفراغ مواد غذایی هضم نشده** همراه باشد، حاکی از انسداد راه خروجی معده است.

▣ **معاینه بالینی:** وجود **Sucenssion splash** در معاینه (صدای **شلپ‌شلپ** ناشی از برخورد مایع و هوا در معده) به نفع انسداد راه خروجی معده است.

▣ **درمان:** این عارضه را می‌توان به کمک **آندوسکوپی (دیلاتاسیون با بالون با یا بدون کارگذاری استنت)** یا **جراحی** درمان کرد.

روش‌های تشخیصی

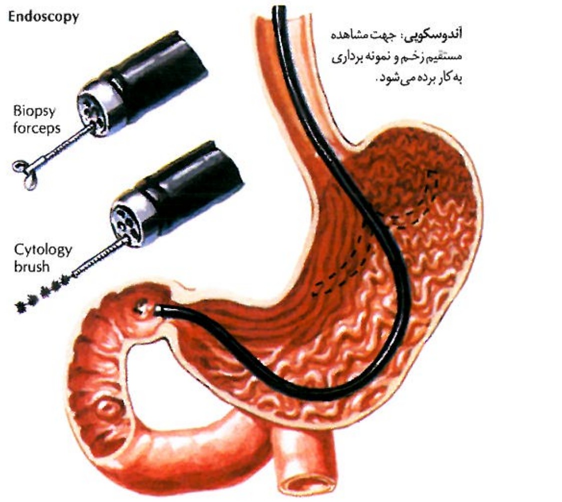
▣ **روش‌های تشخیصی زخم پپتیک:** اثبات وجود زخم از طریق بررسی رادیوگرافیک با باریم یا آندوسکوپی صورت می‌گیرد.

نکته‌ای بسیار مهم بیمارانی که **کمتر از ۴۵ سال** داشته و از سایر جهات **سالم** هستند، بهتر است قبل از اقدامات تشخیصی، تحت **آزمایش H.Pylori** قرار گیرند و اگر این تست مثبت بود با **آنتی‌بیوتیک** درمان شوند، چرا که بسیاری از این افراد مبتلا به **سوءهاضمه غیراُولسری (NUD)** هستند.

▣ **رادیوگرافی با باریوم:** امروزه **بررسی قسمت پروگزیمال دستگاه گوارش با باریم** به ندرت به عنوان اوّلین تست برای اثبات وجود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد. حساسیت Barium meals در تشخیص زخم دئودنوم، با کنتراست منفرد[1] ۸۰٪ و با کنتراست مضاعف[2] ۹۰٪ است. حساسیت این روش برای تشخیص **زخم‌های کوچک (کمتر از ۰/۵ cm)، وجود اسکار قبلی یا در بیماران بعد از جراحی** کم می‌شود.

1- Single contrast

2- Double contrast



شکل ۴-۵. آندوسکوپی، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای بررسی دستگاه گوارش فوقانی است.

۱- زخـم دئودنـوم در رادیوگرافی به صورت **دهانه آتشفشـان با حاشـیه مشخص (غالباً در بولب)** دیده می‌شـود. **زخم خوش‌خیم معده** در رادیوگرافی به صورت یک **دهانه آتشفشـان با حدود مشخص همراه با چین‌های مخاطی شعاعی** که از حاشیه زخم منشأ می‌گیرند، مشاهده می‌گردد **(شکل ۴-۵)**.

۲- ۸٪ از زخم‌های معده که ظاهـری خوش‌خیم در رادیوگرافی دارند، در آندوسکوپی یا جراحی، **بدخیم** تشخیص داده می‌شوند.

۳- شرایطی که احتمال بدخیمی زخم معده را افزایش می‌دهند، عبارتند از: **اندازه بزرگتر از ۳ سانتی‌متر و وجود یک توده همراه**

۴- وجود زخم معده در رادیوگرافی مسـتلزم انجام **آندوسکوپی و بیوپسی** اسـت. به عبارت دیگر هر وقت در مطالعـات رادیوگرافیک، زخمی در **معده** دیده شود، حتماً باید **آندوسکوپی و بیوپسی** انجام شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **آندوسکوپی:** آندوسکوپی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای بررسی دستگاه گوارش فوقانی، است. کاربردهای آندوسکوپی، عبارتند از:

۱- مشاهده مستقیم مخاط و تهیه تصویر از مخاط **(شکل ۴-۵)**.

۲- گرفتن بیوپسی جهت Rule out بدخیمی (زخم معده) و عفونت با H.Pylori

۳- تشـخیص ضایعاتی که به علـت کوچک بـودن در رادیوگرافی قابل مشاهده نیستند.

۴- بررسی ابنورمالیتی‌های رادیوگرافیک آتیپیک

۵- تائید خونریزی از زخم

▣ **روش‌های تشـخیصی H.Pylori:** آزمون‌های تشخیصی H.pylori را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

● **آزمون‌های تهاجمی (نیازمند آندوسکوپی و بیوپسی)**

۱- اوره‌آز سـریع: در صورت مصرف اخیر PPI یا آنتی‌بیوتیک یا بیسموت، منفی کاذب در آن شایع است.

۲- بافت‌شناسی

۳- کشت

● **آزمون‌های غیرتهاجمی**

۱- تست‌های سرولوژی: تست‌های سرولوژی بر خلاف تست تنفسی اوره برای پیگیری زودرس مناسب نیستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**. تست‌های سرولوژیک برای بررسـی **ریشه‌کن شدن عفونت بعد از درمان مناسب نمی‌باشند**، چرا که آنتی‌بادی‌ها ممکن است چند سال بالا باقی بمانند.



شکل ۵-۵. زخم دئودنوم در آندوسکوپی

۲- تسـت تنفسـی اوره با ^{14}C یا ^{13}C: تست‌های تنفسـی اوره نشاندار با ^{14}C یا ^{13}C تسـت انتخابی غیرتهاجمی برای **اثبات ریشه‌کنی H.Pylori بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی** اسـت. بیماران باید حداقل **۱۴ روز** قبل از انجام تست تنفسی اوره مصرف **مهارکننده‌های پمپ پروتون** مثل اُمپرازول را قطع کنند تا نتیجه **منفی کاذب** ایجاد نشود.

۳- آنتـی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع: از این تسـت هم برای اثبات **ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری** استفاده می‌شود.

نکته در صورت اسـتفاده اخیـر از **مهارکننده‌های پمـپ پروتون (PPI)**، **آنتی‌بیوتیک‌ها** یا **ترکیبات بیسـموت**، پاسخ تسـت اوره‌آز سریع و تست تنفسی اوره، **منفی کاذب** می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

یادآوری از دو تسـت زیـر بـرای **اثبات ریشـه‌کنی H.Pylori** اسـتفاده می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- تست تنفسی اوره (UBT)

۲- تست آنتی‌ژن منوکلونال H.Pylori در مدفوع

یادآوری **تسـت‌های سـرولوژیک** بـرای اثبـات ریشـه‌کنی H.Pylori مناسب نمی‌باشند.

▣ **تسـت‌های اختصاصـی:** در مـواردی که زخـم پپتیک، مقـاوم یا عارضه‌دار باشـد، ممکن است نیاز به تسـت‌های اختصاصی از قبیل **سنجش گاسترین سرم و آنالیز اسید معده** باشد.

نکته در مبتلایان به **زخم پپتیک مقاوم با H.Pylori منفی** ممکن است نیاز به **غربالگری خون** یا **ادرار** از نظر **آسپیرین** یا **NSAIDs** باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال **آقای ۳۸ ساله با درد ناحیه اپی‌گاستر که در زمان گرسنگی تشدید می‌شود، مراجعه کرده اسـت بیمار سابقه مصرف داروی خاصی را ذکر نمی‌کند، سیگار نمی‌کشد ولی روزانه حدود نیم لیتر نوشابه گازدار مصرف می‌کند. معاینه بالینی طبیعی اسـت. برای بیمار امپرازول ۲۰ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و به فاصله یک هفته برای بیمار آندوسکوپی فوقانی انجام می‌شود که نمایانگر زخم اثنی‌عشر است. تسـت اوره‌آز در زمان آندوسـکوپی منفی است. محتمل‌ترین علت زخم در این بیمار چیست؟** *(پرانترنی - شهریور ۸۳)*

الف) عفونت با هلیکوباکتر پیلوری

ب) مصرف مخفیانه داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

ج) بیمار زولینگر الیسون

د) مصرف نوشابه گازدار

الف ب ج د

مثال خانم ۵۲ ساله‌ای به علت درد اپی‌گاستر در دو سال گذشته سه بار گاستروسکوپی شده است و هر سه بار اولسر ناحیه آنتروم داشته است. تست اوره‌آز منفی و بدخیمی رد شده است. گاسترین سرم نرمال است. کدامیک از اقدامات زیر در درجه اوّل توصیه می‌شود؟

(امتحان دوره‌ای دستیاران داخلی دانشگاه تهران)

الف) اندازه‌گیری سطح سرمی سالیسیلات

ب) آنترکتومی

ج) درمان با H2 بلوکر با دوز بالا

د) درمان با سوکرالفیت

توضیح: در مبتلایان به **زخم پپتیک مقاوم با H.Pylori منفی** ممکن است نیاز به غربالگری خون یا ادرار از نظر **آسپیرین یا داروهای NSAID** باشد.

الف ب ج د

درمان

درمان اصلی این بیماری **ریشه‌کنی H.Pylori و پیشگیری و درمان بیماری ناشی از مصرف NSAIDs** است.

داروهای خنثی‌کننده و مهارکننده ترشح اسید

از این گروه داروها می‌توان به **آنتی‌اسیدها، آنتاگونیست‌های گیرنده H2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** اشاره کرد.

▣ **آنتی‌اسیدها:** آنتی‌اسیدها داروهای اصلی را در درمان تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین داروهای مصرفی مخلوطی از **هیدروکسید آلومینیم و هیدروکسید منیزیم (Mylanta; Maalox)** می‌باشند. **کربنات کلسیم و بی‌کربنات سدیم** آنتی‌اسیدهای قوی هستند که البته عوارض جانبی هم دارند.

● **عوارض**

۱- **هیدروکسید آلومینیم** سبب یبوست و کمبود فسفات و **هیدروکسید منیزیوم** موجب شُل‌شدن مدفوع می‌شود.

۲- در مبتلایان به **نارسایی مزمن کلیه**، مصرف ترکیبات حاوی منیزیوم (به علت ایجاد هیپرمنیزیمی) کنتراندیکه بوده و مصرف آلومینیوم می‌تواند به **نوروتوکسیسیته مزمن** بیانجامد.

۳- مصرف طولانی‌مدت **کربنات کلسیم** سبب **سندرم شیر قلیا** (هیپرکلسمی و هیپرفسفاتمی همراه با کلسینوز احتمالی کلیه و پیشرفت به سمت نارسایی کلیه) می‌شود.

۴- **بی‌کربنات سدیم** می‌تواند موجب **آلکالوز سیستمیک** شود.

▣ **آنتاگونیست‌های رسپتور H2:** داروهای این گروه شامل **سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین** هستند که ساختمانی شبیه به هیستامین دارند. از این داروها برای درمان **زخم فعال** (به صورت ۴ تا ۶ هفته) در ترکیب با **آنتی‌بیوتیک‌ها** (به منظور ریشه‌کنی H.Pylori) استفاده می‌شود. قدرت اثر **رانیتیدین، نیزاتیدین و فاموتیدین** بیشتر از سایمتیدین است.

● **عوارض**

۱- سایمتیدین در بیمارانی که به مدت طولانی و با دوز زیاد (مبتلایان به سندرم زولینگر ـ الیسون) دارو را مصرف می‌کنند، می‌تواند موجب عوارض **آنتی‌آندروژنی (ژنیکوماستی برگشت‌پذیر و ایمپوتانس)** شود.

۲- عوارض نادر و برگشت‌پذیر ناشی از مصرف **سایمتیدین**، عبارتند از: **کنفوزیون و افزایش آمینوترانسفرازها، کراتینین و پرولاکتین سرم**

۳- عوارض سیستمیک نادر و برگشت‌پذیر ناشی از مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده H2 عبارتند از: **پان‌سیتوپنی، نوتروپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی**

۴- **رانیتیدین** و **نیزاتیدین** به علت داشتن ماده **کارسینوژن NDMA** از بازار جمع‌آوری شده‌اند.

۵- **سایمتیدین** و **رانیتیدین** (به میزان کمتر) می‌توانند به **سیتوکروم P450** متصل شوند، اما در مورد **فاموتیدین و نیزاتیدین** چنین عملی رخ نمی‌دهد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نکته به علت اثرات مهاری **سایمتیدین** بر روی **سیتوکروم P450**، کنترل دقیق داروهایی مانند **وارفارین، فنی‌توئین و تئوفیلین** اندیکاسیون دارد **(۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۶-۵)**.

▣ **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI):** امپرازول، اسموپرازول، لانزوپرازول، رابپرازول، پانتوپرازول و دکس‌لانزوپرازول با نیمه‌عمر **۱۸ ساعت** به صورت **غیرقابل برگشت پمپ ATPase، K^+ و H^+** را مهار می‌کنند.

نکته اسموپرازول و دکس‌لانزوپرازول از **جدیدترین** داروهای این گروه هستند.

● **انواع ترکیبات PPI**

۱- **لانزوپرازول** به صورت قرص‌هایی که در **دهان** تجزیه می‌شود به بازار آمده است. این ترکیب را می‌توان **با یا بدون آب** مصرف نمود و این برای کسانی که **دیسفاژی شدید** دارند یک مزیت است.

۲- یک داروی ترکیبی حاوی **لانزوپرازول و ناپروکسن** به بازار آمده است که موجب کاهش صدمات گوارشی ناشی از NSAID می‌شود.

۳- **پانتوپرازول** و **رابپرازول** به صورت قرص‌های روکش‌دار موجودند؛ اما **آمپول پانتوپرازول** جهت تزریق وریدی موجود است.

۴- **پانتوپرازول** شکل تزریقی مهارکننده‌های پمپ پروتون است.

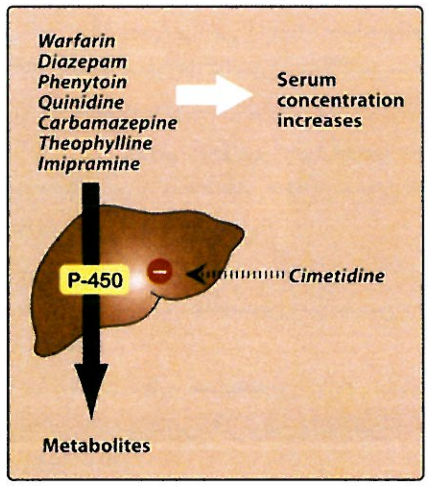
● **فارماکولوژی:** مهارکننده‌های پمپ بر تمام مراحل ترشح اسید اثر مهاری دارند و بعد از یک هفته مصرف سبب کاهش بیش از ۹۵٪ از ترشح پایه و تحریک‌شده اسید می‌شوند. داروهای PPI دارای شروع اثر **سریع** بوده و بین **۲ تا ۶ ساعت** بعد از تجویز به حداکثر اثر خود در مهارنمودن اسید می‌رسند و طول مدت مهار **۷۲** تا **۹۶** ساعت است. نیمه عمر PPIها **۱۸ ساعت** بوده و لذا بین **۲** تا **۵ روز** پس از قطع مصرف این داروها، ترشح اسید معده به وضعیت طبیعی خود برمی‌گردد.

● **زمان مصرف:** بهترین زمان مصرف مهارکننده‌های پمپ **قبل از غذا (قبل از صبحانه)** یعنی زمانی که پمپ فعال است، می‌باشد (به استثنای امپرازول immediate-release).

● **عوارض جانبی**

۱- **هیپرگاسترینمی خفیف تا متوسط:** در مصرف‌کنندگان مهارکننده‌های پمپ، ۱ تا ۲ هفته پس از قطع درمان رفع می‌شود **(جدول ۴-۵)**.

۲- **افزایش Rebound ترشح اسید** در افراد بدون **عفونت H.Pylori** بعد از قطع داروهای PPI گزارش شده است. این فنومن حتی در مصرف کوتاه‌مدت **(۲ ماه)** این داروها مشاهده شده و ممکن است تا **۲ ماه بعد از قطع دارو** ادامه یابد؛ لذا ممکن است در بعضی از بیماران بعد از قطع داروهای PPI علائم **ریفلاکس معده به مری (GERD) یا سوءهاضمه (دیس‌پپسی)** تشدید گردد. Taper کردن تدریجی این داروها طی ۱ تا ۲ هفته یا Switch کردن به **H2 بلوکرها** از این عارضه جلوگیری می‌کند. در مبتلایان به **عفونت H.Pylori**، التهاب و کاهش ترشح همزمان اسید معده علت عدم ایجاد این فنومن در این بیماران است.



شکل ۶-۵. تداخلات دارویی سایمتیدین

۳- این داروها تولید **فاکتور داخلی (IF)** را نیز مهار می‌کنند ولی آنمی ناشی از **کمبود Vit B12** به ندرت ایجاد می‌گردد.

۴- مصرف همزمان مهارکننده‌های پمپ پروتون با **تئوفیلین، دیازپام، وارفارین، Atazanavir و فنی‌توئین** به دلیل امکان مهار سیتوکروم P450 کبدی توسط PPIs اوّلیه **(اُمپرازول، لانزوپرازول)** باید با احتیاط صورت گیرد؛ گرچه **رابپرازول، پانتوپرازول و اسموپرازول** به نظر نمی‌رسد با داروهای متابولیزه شونده توسط سیتوکروم P450 تداخل قابل توجهی داشته باشند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵- سرکوب درازمدت اسید به ویژه با داروی PPI، با افزایش بروز **پنومونی کسب شده از جامعه**[1] و **بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل** همراه می‌باشد. به همین دلیل در افراد پیری که در معرض پنومونی و عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل هستند، این داروها باید با احتیاط مصرف شوند. داروهای PPI با **تغییر در میکروبیوم (فلورمیکروبی طبیعی بدن)**، شانس این عفونت‌ها را بالا می‌برند.

۶- مصرف PPIs ممکن است موجب **اسهال** شود که در بعضی بیماران (به خصوص به دنبال مصرف **لانزوپرازول**) با **کولیت کلاژنی** همراه است. با قطع دارو، کولیت کلاژنی برطرف می‌شود.

۷- مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) با **شکستگی لگن (هیپ)** در **خانم‌های سالخورده** همراهی دارند.

۸- مصرف درازمدت PPI ممکن است موجب **کمبود آهن و ویتامین B12 و منیزیوم** شود، اگرچه این مورد در مطالعات ثابت نشده‌اند.

۹- مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) بر روی **اثرات ضدپلاکتی کلوپیدوگرل اثر منفی** دارند. مکانیسم این پدیده رقابت دارویی PPI با کلوپیدوگرل برای **آنزیم P450 (CYP2C19)** است. این تداخل دارویی به این دلیل مهم بوده که آسپیرین و کلوپیدوگرل برای جلوگیری از حوادث عروق کرونر استفاده می‌شود و داروهای PPI نیز به منظور پیشگیری از خونریزی گوارشی در این افراد به کار برده می‌شود. در مطالعات جدید دیده شده است که میزان مرگ و میر و بستری مجدد به علت حوادث عروق کرونر در بیمارانی که مهارکننده‌های پمپ پروتون و کلوپیدوگرل استفاده می‌نمایند، **افزایش اندکی** داشته است. حال سؤالی که مطرح می‌شود این است که در این بیماران که از یک طرف لازم است کلوپیدوگرل بدهیم و از طرفی باید مواظب خونریزی گوارشی باشیم، راهکار چیست؟

1- Community-acquired pneumonia

جدول ۴-۵. عوارض جانبی داروهای PPI

عارضه	نسبت خطر (OR)[1]
نفریت بینابینی حاد	۳
بیماری حاد کلیوی	۲/۵۲
کلستریدیوم دیفیسیل	۱/۷۴
بیماری مزمن کلیوی	۱/۵
هیپومنیزیمی	۱/۴۳
پنومونی کسب شده از جامعه	۱/۰۵-۱/۳۴
شکستگی استخوان	۱/۳۳

۱. OR = Odds ratio

الف) باید در بیمارانی که احتیاج به کلوپیدوگرل دارند، **این دارو ادامه یابد.**

ب) بیمارانی که در معرض خونریزی گوارشی هستند و آسپیرین و کلوپیدوگرل مصرف می‌کنند باید تحت درمان با داروهای محافظت‌کننده گوارشی قرار گیرند. اگرچه H2 بلوکرهای High-dose یک گزینه درمانی هستند، اما به اندازه **مهارکننده‌های پمپ پروتون** مؤثر نیستند.

ج) اگر مصرف مهارکننده پمپ پروتون (PPI) و کلوپیدوگرل لازم باشد، باید **۱۲ ساعت** بین مصرف هر کدام فاصله باشد. یعنی PPI، **۳۰ دقیقه قبل از صبحانه** و کلوپیدوگرل هنگام **خواب** مصرف شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نکته در بین داروهای PPI، **پنتوپرازول** بهتر با **کلوپیدوگرل** تحمل می‌شود.

۱۰- سایر عوارض مصرف درازمدت داروهای PPI، عبارتند از:

الف) بیماری‌های قلبی (بدون در نظر گرفتن مصرف کلوپیدوگرل)

ب) دمانس

ج) آسیب حاد یا مزمن کلیوی

توجه تمام عوارض داروهای PPI در **افراد بالای ۶۵ سال** شایع‌تر هستند (به دلیل شیوع بالاتر بیماری‌های همزمان). لذا در افراد سالخورده اگر این داروها لازم نیست بهتر است قطع شوند.

● **ترکیبات جدید:** یک داروی جدید مهارکننده اسید به نام **تناتوپرازول** تولید شده که یک PPI است و مهارکننده قوی برگشت‌ناپذیر پمپ پروتون می‌باشد. نیمه عمر این دارو از سایر داروهای PPI طولانی‌مدت‌تر است. کاربرد اصلی این دارو **مهار ترشح شبانه اسید در بیماری ریفلاکس (GERD)** می‌باشد. لذا مهمترین کاربرد آن **ریفلاکس شبانه** است.

مثال **تمام گزینه‌های زیر عارضه مصرف مزمن مهارکننده‌های پمپ پروتون هستند، بجز:** *(پرانترنی ـ اسفند ۱۴۰۰)*

الف) پنومونی اکتسابی از جامعه
ب) شکستگی لگن در زنان مُسن
ج) افزایش منیزیوم سرم
د) عفونت کلستریدیوم دیفیسیل

الف ب ج د

مثال **کدامیک از داروهای زیر تداخل کمتری با وارفارین دارد؟** *(بورد داخلی ـ شهریور ۹۵)*

الف) امپرازول
ب) فاموتیدین
ج) رانیتیدین
د) سایمتیدین

الف ب ج د

مثال اثـر کدامیک از داروهای زیر در تجویز همزمـان با امپرازول کاهش پیدا می‌کند؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۱)*

الف) وارفارین ب) دیازپام

ج) فنی‌توئین د) کلوپیدوگرل

الف ب ج د

مثال آقای ۶۵ سـاله‌ای که مبتلا به بیماری عروق کرونر می‌باشد؛ تحت درمان با آسـپیرین و کلوپیدوگرل است. برای پیشگیری از عوارض گوارشی این داروها کدام اقدام صحیح است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۹۷)*

الف) امپرازول قبل از صبحانه و مصرف کلوپیدوگرل بعد از صبحانه

ب) پنتاپرازول قبل از صبحانه و مصرف کلوپیدوگرل شب‌ها

ج) فاموتیدین ۴۰ میلی‌گرم روزانه همراه با کلوپیدوگرل

د) تجویز توأم سوکرالفیت، پنتاپرازول با کلوپیدوگرل

الف ب ج د

داروهای محافظ سلول

از ایـن گـروه داروها می‌تـوان به سـوکرالفات، بیسـموت و آنالوگ‌های پروستاگلاندین اشاره کرد.

سـوکرالفات: این دارو در آب نامحلول می‌باشد و به صورت یک خمیر محـل زخم معده و دئودنوم را می‌پوشـاند. دوز معمول این دارو **یک گرم چهار بار در روز** است.

● **مکانیسم عمل:** سوکرالفات با مکانیسم‌های زیر عمل می‌کند:

۱- ایجاد یک سد فیزیکی ـ شیمیایی

۲- داشـتن اثـرات تروفیک (تحریک رشـد) بـه کمک افزایش سـنتز پروستاگلاندین‌ها، تحریک ترشح موکوس و بی‌کربنات

۳- افزایش دفاع و ترمیم مخاطی

● **کنتراندیکاسـیون:** در مبتلایـان به **نارسـایی مزمن کلیـه**، به علت نوروتوکسیسیته ناشی از آلومینیوم، تجویز سوکرالفات کنتراندیکه است.

● **عوارض:** شـایع‌ترین عارضه جانبی سـوکرالفات، **یبوسـت (۳-۲٪)** و عوارض نادر آن شامل **هیپوفسفاتمی** و تشکیل **بزوآر در معده** است.

ترکیبات حاوی بیسموت: مکانیسم اصلی بهبود زخم توسط بیسموت ناشناخته است. بیسموت علیه **H.Pylori** مؤثر می‌باشد.

● **عوارض:** عوارض کوتاه‌مدت بیسموت، عبارتند از:

۱- سیاه شدن مدفوع

۲- یبوست

۳- تیره‌شدن زبان

۴- مصرف طولانی‌مدت بیسـموت به ویژه نوع کلوئیدی (CBS) ممکن است موجب **مسمومیت عصبی (نوروتوکسیسیته)** شود.

یادآوری **بیسموت** اثرات ضد **H.Pylori** دارد.

آنالوگ‌های پروستاگلاندین: میزوپروستول (مشتق پروستاگلاندین E1) یکی از مهمترین ترکیبات این گروه است.

● **مکانیسـم عمل:** **محافظـت از مخاط و ترمیم مخاط** مکانیسـم اصلی آنالوگ‌های پروستاگلاندین می‌باشد.

● **عوارض:** عوارض جانبی میزوپروسـتول شـامل **اسـهال** (شایع‌ترین عارضه) و **خونریزی و انقباض رحمی** هستند.

● **کنتراندیکاسـیون:** مصرف میزوپروسـتول در **زنان حامله** کنتراندیکه است؛ به همین دلیل در **زنان سنین باروری** باید هشدار داده شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال کدامیک از داروهای زیر اثرات ضدهلیکوباکتر پیلوری دارد؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۷۷)*

الف) کولوئید بیسموت ب) فاموتیدین

ج) سوکرالفات د) پروستاگلاندین‌های صناعی

الف ب ج د

درمان هلیکوباکتر پیلوری (۱۰۰٪ امتحانی)

مهم‌ترین اثر ریشه‌کنی و درمان H.Pylori، **پیشگیری از عود زخم پپتیک** می‌باشد. اثرات مهم درمان H.Pylori، عبارتند از:

۱- کاهش عود زخم پپتیک به کمتر از ۲۰-۱۰٪

۲- کاهش خونریزی راجعه، اما اثرآن روی پرفوراسیون زخم نامشخص است.

اندیکاسـیون‌های درمان H.Pylori: در افراد زیـر باید H.Pylori ریشه‌کن شود:

۱- بیمارانی که سـابقه زخم پپتیک ثابت شده به همراه آزمایش آنتی‌ژن مدفوع مثبت از نظر H.Pylori یا تست اوره تنفسی مثبت دارند.

۲- مبتلایان به لنفـوم MALT (۶۰ تا ۹۰٪ مبتلایان به لنفوم MALT با ریشه‌کنی H.Pylori دچار پسرفت کامل تومور می‌شوند.)

۳- اگر میزان بروز H.Pylori در منطقه‌ای **بیشتر از ۲۰٪** باشد، برای بیماران دچار **سـوءهاضمه (دیس‌پپسی) بررسی نشده** باید **تسـت H.Pylori و درمان آنتی‌بیوتیکی** صورت گیرد **(Test -and- Treat approach)**.

۴- افراد **کمتر از ۶۰ سال** مبتلا به **دیس‌پپسی** باید تحت **آزمایش و درمان H.Pylori** قرار گیرند.

۵- در بیمارانـی کـه بـه مـدت **طولانـی NSAID (از جمله آسـپیرین Low-dose)** مصرف می‌کنند، باید **تست H.Pylori و درمان ریشه‌کنی** آن صورت پذیرد؛ به ویژه اگر سابقه PUD داشته باشند **(Test -and- Treat approach)**. در ایـن Approach، تسـت H.Pylori انجام می‌شـود و در صورت مثبت بودن، درمان صـورت می‌گیرد. این بیماران به ادامه درمان با **داروهای PPI** علاوه بر ریشه‌کنی H.Pylori نیاز دارند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۶- ریشـه‌کنی H.Pylori در بیماران مبتلا به **سـوءهاضمه غیراولسـری (NUD)** و مبتلایان به **GERD** که به مدت طولانی تحت درمان ضدترشـح اسید هستند، مورد اختلاف نظر است؛ با این وجود جهت پیشگیری از سرطان معده ریشه‌کنی H.Pylori در موارد زیر اندیکاسیون دارد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

● بیمارانی که در مراحل اوّلیه کانسـر معده تحت عمل جراحی رزکسیون تومور قرار گرفته‌اند.

● بستگان درجه اوّل خانواده دچار کانسر معده باشند.

● مبتلایان به کانسر معده قبلی که با آندوسکوپی یا رزکسیون ساب توتال درمان شده‌اند.

● افراد در معرض خطر گاسـتریت (پان گاستریت شدید یا گاستریت تنه معده) یا آتروفی شدید

● افراد تحت درمان مهار ترشح اسید به مدت بیشتر از یک سال

● بیمارانی که ریسـک فاکتورهای محیطی کانسـر معده دارند از جمله سـیگاری‌های قهار، مواجهه شـدید با گرد و غبار، ذغال، کوارتز و سیمان و کار در معدن

● بیماران H.Pylori مثبت که از کانسر معده می‌ترسند.

۷- در مبتلایـان به **آنمی فقرآهن بدون توجیه و ITP**، درمان ریشـه‌کنی H.Pylori توصیه شده است.

▣ **چگونگی درمان:** هیچ دارویی به تنهایی قادر به ریشه‌کنی H.Pylori نمی‌باشد و مؤثرترین روش استفاده از **درمان ترکیبی** به مدت **۱۴ روز** است.

● **فرمول‌های درمـان:** دو نوع فرمـول دسته‌بندی‌شـده دارویی برای ریشه‌کنی H.Pylori، عبارتند از (**جدول ۵-۵**):

۱- **Prevpac:** لانزوپرازول، کلاریترومایسـین و آموکسی‌سیلین که بیمار به مدت ۱۴ روز روزی ۲ بار دارو مصرف می‌کند.

۲- **Helidac:** بیسـموت ساب‌سالیسیلات، تتراسیکلین و مترونیدازول که بیمار به مدت **۱۴ روز** روزی ۴ بار همراه با یک مهارکننده پمپ یا آنتاگونیسـت H2 از این فرمول استفاده می‌کند.

نکته‌ای بسیار مهم در مـواردی کـه **مقاومـت H.Pylori** بـه **کلاریترومایسین** بیشتر از **۱۵٪** است بایـد از تجویـز درمان سـه گانـه بر پایه **کلاریترومایسین** اجتنـاب نمـود، همچنیـن در بیمارانـی کـه سـابقه مصرف **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی** دارند نباید از **کلاریترومایسین** استفاده کرد.

▣ **عوارض جانبی:** درمان سـه دارویـی در ۲۰ تا ۳۰٪ بیمـاران عوارض جانبی ایجاد می‌کند.

● **آموکسی‌سـیلین:** خطرناکترین عارضـه آموکسی‌سـیلین، **کولیت سودومامبرانو (کمتر از ۲-۱٪)** است. سایر عوارض جانبی آموکسی‌سیلین، عبارتند از: **اسهال وابسته به آنتی‌بیوتیک، تهوع، استفراغ، راش پوستی و واکنش آلرژیک**

● **بیسموت:** بیسموت می‌تواند موجب **سیاه‌شـدن رنگ مدفوع و زبان** و همچنین **یبوست** شود.

● **تتراسیکلین:** **راش پوسـتی** و ندرتاً **هپاتوتوکسیسـیته و آنافیلاکسی** از عوارض تتراسیکلین هستند.

توجه مصرف همزمان **پروبیوتیک‌هـا** برخی از عوارض آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می دهد.

▣ **شکسـت درمان:** شـایع‌ترین علت شکسـت درمانی در بیمارانی که رژیم درمانی را به طور صحیح مصرف می‌کنند، **گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک** است. در صورت شکست درمان سـه‌دارویی قدم بعدی **درمان چهاردارویی** و جایگزین کردن **کلاریترومایسـین** به جای مترونیدازول یا بالعکس می‌باشـد. ترکیب **PPI، آموکسی‌سـیلین و ریفابوتین** به مـدت ۱۰ روز، با موفقیت (میزان درمان ۸۶٪) در درمان مبتلایان به سوش‌های مقاوم مورد استفاده قرار گرفته اسـت. رژیم‌های دیگری که به عنوان درمان خط دوّم اسـتفاده می‌شـوند، عبارتند از: درمان ۳ دارویی برپایه **لووفلوکسین (لووفلوکسین، آموکسی‌سیلین و PPI)** بـه مدت **۱۰ روز** و درمان ۳ دارویی بـر پایه **فورازولیدون (فورازولیدون، آموکسی‌سیلین و PPI)** به مدت **۱۴ روز**

برای افرادی که به دو دوره درمان پاسـخ نمی‌دهند، رژیم دیگری توصیه نشده است. عوامل دیگری که شانس ریشـه‌کن شدن عفونت را کم می‌کنند؛ عبارتند از: **۱- کشـور زادگاه (در آسیای شمال شرقی شایع‌تر از دیگر مناطق آسیا و اروپا)**، **۲- کشیدن سیگار**. چنانچه باز هم H.Pylori ریشه‌کن نشود، **کشت و تعیین حساسیت ارگانیسم** باید صورت گیرد.

از آنجایی که **۱۵ تا ۲۵٪** بیمارانی که با داروهای خط اوّل درمان می‌شوند باز هم دچار عفونت می‌شوند یک روش جدید در حال بررسی می‌باشد. این روش یک درمان زنجیره‌ای یا Sequential است و شامل **۵ روز آموکسی‌سیلین و PPI و سـپس ۵ روز PPI به همراه تینیدازول و کلاریترومایسـین** یا **لووفلوکساسین** می‌باشد.

جدول ۵-۵. رژیم‌های دارویی خط اوّل جهت ریشه‌کنی H.Pylori

اسم رژیم	داروها	مدت مصرف	تائیدیه FDA
▣ **سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین**	PPI، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین یا مترونیدازول	۱۴ روز (دو بار در روز)	بله
▣ **چهار دارویی بر پایه بیسموت**	PPI، بیسموت، تتراسیکلین، مترونیدازول	۱۴-۱۰ روز	خیر
▣ **توأم (Concomitant)**	PPI، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین، نیتروایمیدازول	۱۴-۱۰ (دو بار در روز)	خیر
▣ **متوالی (Sequential)**	اوّل PPI سپس PPI، کلاریترومایسین، نیتروایمیدازول	۷-۵ روز ۷-۵ روز	خیر
▣ **هیبرید**	اوّل PPI + آموکسی‌سیلین سپس PPI، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین، نیتروایمیدازول	۷ روز ۷ روز	خیر
▣ **سه دارویی بر پایه لووفلوکساسین**	PPI، آموکسی‌سیلین، لووفلوکساسین	۷-۵ روز	خیر
▣ **متوالی (Sequential) بر پایه لووفلوکساسین**	ابتدا PPI+ آموکسی‌سیلین سپس PPI، آموکسی‌سیلین، لووفلوکساسین و نیترایمیدازول	۷-۵ روز ۷-۵ روز	خیر
▣ **LOAD**	لووفلوکساسین، PPI (دو برابر دوز)، نیتازوکسانید و داکسی‌سیکلین	۱۰-۷ روز	خیر

توجه یک درمان جدید نویدبخش کـه مزیت آن، طول مدت کوتاهتر، مصرف ساده‌تر و هزینه کمتر می‌باشد عبارت است از: ۵ روز درمان همزمان با ۴ داروی زیر می‌باشد که به میزان ۹۰٪ عفونت را ریشه‌کن می‌کند: **PPI** (دو بار در روز)، **آموکسی‌سیلین** (یک گرم دو بار در روز)، **لووفلوکساسین** (۵۰۰mg دو بار در روز) و **تینیدازول** (۵۰۰mg دو بار در روز).

نکته شکست ریشه‌کنی H.Pylori در بیمارانی که همکاری خوبی دارند به دلیل وجود یک **ارگانیسم مقاوم** است.

نکته بررسی مقاومت در **شـرایط آزمایشـگاه (In-Vitro)** نمی‌تواند مقاومت در بدن را پیش‌بینی کند.

نکته اگرچه سـوش‌های مقاوم به **مترونیدازول، کلاریترومایسـین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین** گزارش شده‌اند؛ اما مقاومت به آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین شایع نیست.

● **عفونت مجدد (Reinfection):** بعد از ریشـه‌کنی موفق H.Pylori نادر اسـت (کمتر از ۱٪ در سـال). چنانچه عفونت مجدد در ظرف **۶ ماه** از درمان کامل رخ دهد، بیشـترین احتمال Recrudescence (عود) است زیرا **عفونت مجدد (Reinfection)** در فاصله زمانی دیرتری رخ می‌دهد.

● **نقـش پروبیوتیک‌ها:** اسـتفاده از پروبیوتیک‌هـا مثل لاکتوباسـیل میزان ریشـه‌کنی هلیکوباکتر پیلـوری را تغییر نمی‌دهد ولی **عوارض ناشـی از آنتی‌بیوتیک‌ها** (تهوع، احسـاس طعم بد در دهان، اسهال و ناراحتی شکم) را کم می‌کند و سبب **بهبود تحمل درمان آنتی‌بیوتیکی** می‌باشد.

● **استاتین‌ها:** اسـتاتین‌ها به خصوص **آتورواسـتاتین** بـه همراه درمان چهار دارویی در مبتلایان به **NUD** کمک‌کننده هستند.

▣ **انتخاب رژیم مناسب:** از آنجایی که احتمال مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد، پرسش از بیمار در مورد **سابقه مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک‌ها** بسیار مهم است؛ به عنوان مثال در افرادی که سابقه مصرف **ماکرولید** دارند نباید از **کلاریترومایسین** استفاده نمود. در هنگام انتخاب درمان باید دو سئوال کلیدی زیر از بیمار پرسیده شود و سپس براساس پاسخ به این سئوالات اقدام به درمان نمود:

۱- آیا سابقه حساسیت به پنی‌سیلین وجود دارد؟

۲- آیا سابقه مصرف ماکرولید وجود دارد؟

حال براساس پاسخ به این دو پرسش ۴ وضعیت زیر پیش می‌آید:

● **حساسیت به پنی‌سیلین وجود ندارد، سابقه مصرف ماکرولید ندارد:** درمان پیشنهادی برای این گروه، عبارت است از:

۱- رژیم چهار دارویی بر پایه بیسموت

۲- رژیم توأم (Concomitant)

۳- رژیم سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین

● **حساسیت به پنی‌سیلین ندارد، سابقه مصرف ماکرولید دارد:** رژیم‌های درمانی توصیه شده برای این گروه، عبارتند از:

۱- رژیم چهار دارویی بر پایه بیسموت

۲- رژیم سه دارویی بر پایه لووفلوکساسین

۳- رژیم متوالی (Sequential) بر پایه لووفلوکساسین

● **حساسیت به پنی‌سیلین دارد، سابقه مصرف ماکرولید ندارد:** رژیم‌های درمانی توصیه شده برای این گروه، عبارتند از:

۱- رژیم سه دارویی بر پایه کلاریترومایسین به همراه مترونیدازول

۲- رژیم چهار دارویی بر پایه بیسموت

● **حساسیت به پنی‌سیلین دارد، سابقه مصرف ماکرولید دارد:** تنها رژیم پیشنهادی به این گروه **رژیم چهار دارویی بر پایه بیسموت** است.

توجه در مناطقی که بیش از ۱۵٪ **مقاومت به کلاریترومایسین** وجود دارد، مانند سابقه مصرف ماکرولید عمل می‌شود.

مثال **خانم ۵۴ ساله به خاطر درد اپی‌گاستر از شش هفته قبل که با گرسنگی تشدید می‌شود، مراجعه نموده است. علائم مشابهی را در سال گذشته ذکر می‌کند. در آندوسکوپی زخم ۱۰ میلی‌متری بدون خونریزی در دیواره خلفی بولب اثنی‌عشر مشاهده شده است و تست اوره‌آز سریع مثبت است. کدام اقدام زیر را پیشنهاد می‌کنید؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران - تیر ۹۳)*

الف) درمان دو دارویی با آموکسی‌سیلین و امپرازول به مدت ۶ هفته

ب) درمان با PPI + مترونیدازول + آموکسی‌سیلین برای یک هفته

ج) درمان با بیسموت + آموکسی‌سیلین + کلاریترومایسین + PPI برای دو هفته

د) درمان با امپرازول دو بار در روز برای ۶ هفته در صورت عدم بهبود علائم، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

الف ب ج د

مثال **آقای ۷۵ ساله به علت سکته قلبی نیازمند مصرف آسپیرین است. سابقه ناراحتی گوارشی ندارد. بررسی هلیکوباکتر پیلوری مثبت است. کدام اقدام برای پیشگیری از زخم پپتیک توصیه می‌گردد؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران - تیر ۹۵)*

الف) درمان هلیکوباکتر

ب) پنتوپرازول طولانی مدت

ج) درمان هلیکوباکتر و پنتوپرازول طولانی مدت

د) نیاز به اقدامی نیست

الف ب ج د

مثال **آقای ۲۵ ساله بدون مشکلات گوارشی به علت سابقه سرطان معده در پدر خود مراجعه کرده است. در معاینه بالینی نکته خاصی ندارد. اقدام بعدی شما کدام است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) آندوسکوپی فوقانی

ب) تست درمانی با امپرازول

ج) هیچ اقدامی نیاز ندارد

د) ارزیابی از نظر هلیکوباکتر

الف ب ج د

مثال **خانم ۳۰ ساله‌ای با دیس‌پپسی و تهوع از ۳ هفته قبل مراجعه کرده است. در بررسی‌های به عمل آمده آنتی‌ژن مدفوعی H.Pylori مثبت می‌باشد. بیمار تحت درمان با لانزوپرازول و آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین برای ۱۴ روز قرار می‌گیرد. بعد از ۲ ماه مجدداً با درد اپیگاستر مراجعه کرده است و تست آنتی‌ژن مدفوعی H.Pylori مجدداً مثبت است. ضمن تجویز PPI چه اقدامی برای بیمار پیشنهاد می‌شود؟** *(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۰)*

الف) بیسموت + مترونیدازول + تتراسیکلین

ب) آموکسی‌سیلین + کلاریترومایسین + بیسموت

ج) بیسموت + مترونیدازول + لووفلوکساسین

د) آزیترومایسین + آموکسی‌سیلین + مترونیدازول

الف ب ج د

مثال **آقای ۵۶ ساله با هماتمز و ملنا بستری شدند. بیمار سابقه COPD دارند که ماه گذشته به‌علت تشدید خلط و سرفه، یک هفته تحت درمان با آزیترومایسین بوده است. بیمار سابقه حساسیت به پنی‌سیلین دارد. علائم حیاتی Stable است و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند و یک زخم Clean based 10×10 mm در بولب دئودنوم داشتند و هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود. جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری کدام رژیم دارویی در خط اوّل درمان مناسب‌تر است؟** *(پرانترنی میان‌دوره - دی ۹۹)*

الف) پنتوپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین، نیتازوکسانید

ب) پنتوپرازول، آموکسی‌سیلین، لووفلوکساسین، نیتازوکسانید

ج) پنتوپرازول، مترونیدازول، کلاریترومایسین، نیتازوکسانید

د) پنتوپرازول، بیسموت، تتراسیکلین، نیتازوکسانید

الف ب ج د



درمان صدمات ناشی از NSAIDs

مداخله طبی در صدمات مخاطی ناشی از مصرف NSAIDs با دو هدف صورت می‌گیرد (**جدول ۶-۵**).

▣ **درمان زخم فعال:** در این موارد، اوّلین قدم **قطع مصرف NSAIDs** و سپس درمان با **آنتاگونیست‌های گیرنده H2** یا **مهارکننده‌های پمپ پروتون** می‌باشد. چنانچه بیمار به علت بیماری شدید زمینه‌ای قادر به قطع مصرف NSAIDs نباشد، مصرف آن ادامه می‌یابد و درمان با **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** صورت می‌گیرد.

نکته **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** تنها داروهایی می‌باشند که زخم معده یا دئودنوم را **صرف نظر از قطع یا ادامه مصرف NSAIDs** بهبود می‌بخشند (**۱۰۰٪ امتحانی**).

▣ **پیشگیری از ایجاد زخم:** شیوه‌های پیشگیری اوّلیه از ایجاد زخم در بیمارانی که NSAID مصرف می‌کنند عبارتند از: **۱- قطع داروی مسبب**،

جدول ۶-۵. توصیه‌های لازم برای درمان صدمات مخاطی ناشی از مصرف NSAIDs

وضعیت بالینی	توصیه‌ها
▣ **زخم فعال**	
● قطع مصرف NSAIDs	آنتاگونیست گیرنده H2 یا PPI
● ادامه مصرف NSAIDs	PPI
▣ **درمان پیشگیری‌کننده**	میزوپروستول PPI مهارکننده انتخابی COX-2
▣ **عفونت با H. Pylori**	اگـر **زخم فعال** یا **سـابقه بیماری زخم پپتیک** وجودداشته باشد، ریشه‌کنی H. Pylori باید صورت گیرد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- استفاده از کمترین دوز ممکن، ۳- استفاده از NSAIDهایی که خطر کمتری دارند، ۴- اسـتفاده از فرآورده‌های موضعی NSAID و یا ۵- اسـتفاده همزمان درمان دارویی به همراه NSAID.

نکته‌ای بسیار مهم NSAIDهای غیرانتخابی که **عوارض گوارشی و قلبی** کمتری دارند، عبارتند از: **۱- ناپروکسن، ۲- ایبوبروفن**. اگرچه در دوزهای بالا اثرات مفید آنها مشاهده نمی‌گردد.

● **داروهای مورد استفاده برای پیشگیری از ایجاد زخم**

۱- جلوگیـری از ایجاد زخم توسـط NSAIDs با مصرف یـک **مهارکننده پمپ پروتـون (PPI)** و در صـورت عدم تحمـل، **میزوپروسـتول** (۲۰۰µg، ۴ بار در روز) امکان‌پذیر است **(جدول ۶-۵)**.

۲- از **H2 بلوکرها** مثل **فاموتیدین ۴۰mg دو بار در روز** می‌توان در پیشگیری از زخم‌هایی که در **آندوسـکوپی** کشف می‌شوند؛ استفاده نمود؛ البته داروهای **PPI** بهتر هستند.

۳- همچنین، استفاده از NSAIDs اختصاصی برای COX-2، ممکن است در کاهش آسیب به مخاط معده مؤثر باشد. از مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 می‌توان به Rofecoxib و Celecoxib اشاره نمود.

نکته **Rofecoxib و Celecoxib** نسـبت به NSAIDs رایج برای مهار COX-2، ۱۰۰ برابر اختصاصی‌تر هستند.

نکته اثر مفید Celecoxib (از مهارکننده‌های COX-2) در پیشگیری از عوارض معدی ـ روده‌ای، در صورت مصرف همزمان با **دوز پائین آسپیرین** از بین می‌رود، لذا، درمان محافظتی از معده برای بیمارانی که مهارکننده‌های COX-2 و آسپیرین را (جهت پروفیلاکسی) مصرف می‌کنند، ضرورت دارد.

▣ **روش جدیـد پیشـگیری از زخـم پپتیک در کسـانی که NSAID مصرف می‌کنند:** براساس مطالعات جدید مشخص گردید که **مهارکننده‌های COX-2** موجـب افزایش **حوادث قلبی ـ عروقی** می‌شـوند به همین دلیل اکثر این داروها از بازار جمع‌آوری شـدند و Approach جدیدی برای پیشـگیری از زخم مورد توجه قرار گرفت که به قرار زیر است **(جدول ۷-۵)**:

۱- کسانی که در معرض خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی نبوده، آسپیرین مصرف نمی‌کنند و ریسـک عوارض GI در آنها وجود ندارد، می‌توانند بدون محافظت معده از **NSAIDهای غیرانتخابی** استفاده کنند.

۲- کسـانی که ریسک فاکتور قلبی ـ عروقی ندارند لیکن احتمال عوارض گوارشـی ناشی از NSAID در آنها زیاد اسـت (**خونریزی گوارشی قبلی یا چند ریسـک فاکتور گوارشی**)، اسـتفاده محتاطانه از یک **مهارکننده‌های انتخابی COX-2** یـا یـک **NSAID غیرانتخابی** به همراه یـک **High-dose PPI** یا **میزوپروستول** توصیه می‌شود.

۳- کسـانی که ریسک متوسط گوارشی بدون ریسـک فاکتور قلبی دارند را می‌تـوان بـا **مهارکننده‌هـای انتخابی COX-2 بـه تنهایی یـا با NSAID غیرانتخابی همراه با یک PPI یا میزوپروستول** درمان نمود.

۴- بیمارانی که ریسـک فاکتور قلبی ـ عروقی داشـته و نیاز به آسپیرین Low dose دارند ولی احتمال اندکی برای عوارض ناشـی از NSAID در آنها وجـود دارد، باید از یک داروی **غیر NSAID** و یا یک **NSAID معمولی** (مثل **ناپروکسن** که عوارض قلبی کمتری دارد) به همراه **محافظت از معده** استفاده نمایند.

۵- افرادی که دارای ریسـک فاکتور قلبی ـ عروقی و گوارشـی هستند و آسپیرین نیز مصرف می‌کنند یا باید از داروهای **غیر NSAID** استفاده کنند یا به همراه NSAID **درمان‌های محافظتی از معده** دریافت نمایند.

نکته اسـتفاده همزمان **وارفاریـن** با یک مهارکننـده COX-2 به همان میزان مصرف یک NSAID غیرانتخابی موجب **خونریزی گوارشی** می‌شود.

یادآوری بـه دلیـل ایجـاد **عـوارض قلبـی ـ عروقی** توسـط داروهـای مهارکننده COX-2، این داروها تقریباً از بازار جمع‌آوری شده‌اند.

نکته‌ای بسیار مهم تمـام بیمارانی کـه تحت **درمان طولانی مدت با NSAID** هسـتند باید از نظـر عفونت **H.Pylori** مورد آزمایش قرار گیرند. اگر آزمایش **H.Pylori** مثبت بود باید درمان انجام شوند.

نکته اندیکاسـیون ریشـه‌کنی H.Pylori در بیمـاری کـه NSAIDs مصـرف می‌کند عبارت اسـت از: **وجود زخم فعال یا وجود سـابقه بیماری زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **داروهای NSAID ایمن‌تر**

۱- دو داروی NSAID غیرانتخابی که هم **عوارض گوارشی** و هم **عوارض قلبی** کمتری دارند؛ عبارتند از:

الف) ناپروکسن

ب) ایبوبروفن

۲- **ناپروکسن**، عوارض **قلبی** کمتری دارد.

۳- NSAIDهای موضعی

۴- پودر دیکلوفناک ـ پتاسیم

▣ **خلاصه نحوه برخورد و درمان:** هنگامی کـه وجود زخم دئودنوم یا معده به اثبات رسـید، مهمترین مسئله تعیین این نکته است که آیا علت زخم H.Pylori یا مصرف NSAIDs است. در صورت وجود H.Pylori، بدون توجه به مصرف یا عدم مصرف NSAIDs، درمان **سه‌دارویی** به مدت **۱۴ روز** توصیه می‌شـود و به دنبـال آن به مدت **۴ تا ۶ هفته درمان ضداسـید (آنتاگونیسـت رسپتور H2 یا PPI)** صورت می‌گیرد.

● **بررسـی ریشـه‌کنی H.Pylori: ۴ هفته پس از تکمیل دوره درمان با آنتی‌بیوتیک**، ریشه‌کنی H.Pylori باید بررسی شود.

نکته‌ای بسیار مهم آزمون‌هـای انتخابـی بـرای اثبـات ریشـه‌کنی H.Pylori، **تسـت آنتـی‌ژن منوکلونـال مدفـوع** یا **تسـت تنفسـی اوره (UBT)** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. هنگام انجام تست آنتی‌ژن مدفوع یا تست اوره تنفسی (UBT) باید **حداقل از ۷ روز قبل**، درمان با داروهای ضد ترشـحی اسید قطع شده باشد.

نکته **آزمایشـات سـرولوژیک** بـه علـت کاهش کُنـد تیتـر آنتی‌بادی و محونشـدن کامـل آن، بـرای اثبـات ریشـه‌کنی H.Pylori مفید نیستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

جدول ۷-۵. راهنمای درمان با NSAID

	ریسک گوارشی NSAID وجود ندارد / کم است	ریسک گوارشی NSAID وجود دارد.
بدون ریسک قلبی ـ عروقی (عدم استفاده از آسپیرین)	NSAID معمولی (Traditional)	Coxib یا NSAID معمولی+PPI یا میزوپروستول، درمان با غیر NSAID را در نظر بگیرید.
وجود ریسک قلبی ـ عروقی (استفاده از آسپیرین)	NSAID معمولی+PPI یا میزوپروستول، اگر ریسک گوارشی درمان محافظتی معده را طلب می‌کند، درمان غیر NSAID را در نظر بگیرید	در صورت تجویز NSAID معمولی باید یک داروی محافظ معده تجویز شود، درمان با داروهای غیر NSAID را در نظر بگیرید.

مثال آقای ۵۲ ساله با سابقه آرتریت روماتوئید، در آندوسکوپی زخم عمیق اثنی‌عشر دارد. تست اوره آز سریع، منفی است. بدلیل شدت علائم مفصلی مجبور به ادامه مصرف ایندومتاسین می‌باشد. درمان مناسب برای وی کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) میزوپروسترول
ب) رانیتیدین
ج) امپرازول
د) سوکرالفات

الف ب **ج** د

مثال بیمار ۵۵ ساله‌ای به دلیل درد کمر کاندید دریافت مسکن است. سابقه بیماری قلبی یا گوارشی را نداشته و داروی خاصی هم مصرف نمی‌کند. درمان پیشنهادی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ تیر ۹۴)*

الف) دیکلوفناک همراه با میزوپروستول
ب) سلکوکسیب
ج) دیکلوفناک همراه با امپرازول
د) دیکلوفناک به تنهایی

الف ب ج **د**

مثال آقای ۵۵ ساله که به دلیل هماتمز بستری شده است. در آندوسکوپی انجام شده اولسر دئودنوم Clean base گزارش شده است. بیمار همچنین مبتلا به اسپوندیلیت بوده و تحت درمان ایندومتاسین است. کدام اقدام صحیح نمی‌باشد؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ تیر ۹۷)*

الف) قطع ایندومتاسین و شروع استامینوفن کدئین
ب) درمان اولسر با پنتاپرازول
ج) ریشه‌کنی هلیکوباکتر در صورت مثبت شدن UBT
د) تجویز ایندومتاسین به همراه پنتاپرازول

الف ب ج د

مثال خانم ۵۷ ساله‌ای با سابقه آرتریت روماتوئید و ۲ نوبت سابقه بستری در CCU به دلیل سکته قلبی، با درد اپی‌گاستر مقاوم به درمان تحت آندوسکوپی فوقانی قرار می‌گیرد. در آندوسکوپی، اولسر با قاعده تمیز مشاهده می‌شود؛ تست RUT بیمار مثبت گزارش شده است، بیمار تحت درمان با NSAID می‌باشد و با توجه به درد شدید امکان قطع آن نمی‌باشد. کدام اقدام زیر در مورد درمان این بیمار پیشنهاد می‌شود؟ *(دستیاری ـ تیر ۱۴۰۰)*

الف) درمان با PPI یا آنتاگونیست گیرنده H2
ب) ریشه‌کنی هلیکوباکتر و آنتاگونیست گیرنده H2 طولانی‌مدت
ج) مهارکننده اختصاصی COX2 همراه با PPI
د) ریشه‌کنی هلیکوباکتر و درمان با PPI طولانی‌مدت

الف ب ج **د**

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای در هفته ۲۸ حاملگی به علت خونریزی حاد ناشی از بولب اثنی‌عشر و تست اوره‌از مثبت تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به مدت دو هفته و سپس PPI به مدت ۴ هفته قرار گرفته است. دو هفته پس از قطع PPI کدام روش جهت پیگیری ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری مناسب است؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۱)

الف) آندوسکوپی معده و تست اوره‌آز سریع
ب) تست تنفسی اوره با کربن ۱۴
ج) آزمایش مدفوع از نظر آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری
د) آزمایش سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری

توضیح: بهترین روش برای اثبات ریشه‌کنی عفونت H.pylori، تست تنفسی اوره (UBT) است، ولیکن چون بیمار مطرح شده در سئوال **حامله** است و لذا نباید با **کربن رادیواکتیو** تماس پیدا کند، بنابراین آزمایش **آنتی‌ژن مدفوع** برای وی انجام می‌گردد.

الف ب **ج** د

مثال بیماری با سابقه خونریزی از زخم اثنی‌عشر حدوداً ۳ ماه قبل تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری قرار گرفته است. جهت اثبات ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، کدامیک از تست‌های زیر را توصیه می‌کنید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) Rapid Urease Test
ب) Urea Breath Test
ج) Blood Serology
د) Histological Exam

الف **ب** ج د

مثال در بیماری که به علت دیس‌پپسی تحت آندوسکوپی فوقانی قرار گرفته است و به علت عفونت هلیکوباکتر پیلوری درمان آنتی‌بیوتیک دریافت کرده است. کدامیک از گزینه‌های زیر برای اثبات ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، فاقد ارزش است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۹۹)*

الف) انجام تست آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع
ب) انجام تست اوره آز سریع (RUT) از بیوپسی مخاط معده
ج) انجام تست تنفسی اوره آز با کربن نشاندار
د) بررسی آنتی‌بادی‌های ضدهلیکوباکتر پیلوری در سرم

الف ب ج **د**

تفاوت‌های برخورد با زخم معده در مقایسه با زخم دئودنوم

نحوه برخورد با زخم معده نسبت به زخم دئودنوم متفاوت است زیرا زخم‌های معده به ویژه در **نواحی فوندوس و تنه** می‌توانند بدخیم باشند. بنابراین، در زخم‌های معده در ابتدا باید **بیوپسی‌های متعدد** گرفته شود.

توجه حتی اگر جواب بیوپسی‌ها از نظر بدخیمی منفی باشد، باید **آندوسکوپی مجدد ۸ تا ۱۲ هفته** بعد برای اثبات بهبود زخم انجام شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نکته اگر در آندوسکوپی مجدد هنوز زخم باقی باشد، **بیوپسی مجدد** اندیکاسیون دارد.

توجه در مبتلایان به **زخم دئودنوم**، اگر با وجود درمان دارویی کماکان **علائم** وجود داشته باشند یا به **عارضه‌ای** مشکوک باشیم، **تکرار آندوسکوپی** اندیکاسیون دارد.

مثال **در آندوسکوپی مرد ۵۵ ساله سیگاری، یک زخم Clean base به اندازه یک سانتی‌متر در ناحیه کاردیا مشاهده می‌شود (بیوپسی بیمار از نظر بدخیمی منفی است ولی از نظر هلیکوباکترپیلوری مثبت است). جهت وی درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر شروع می‌شود و پس از ۴ هفته با استفاده از UBT ریشه‌کنی تائید می‌شود. بهترین توصیه کدام است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) ادامه درمان با PPI برای ۸ هفته

ب) آندوسکوپی مجدد بعد از ۱۲ هفته

ج) بررسی سرولوژیک هلیکوباکتر پیلوری بعد از ۶ ماه

د) اندازه‌گیری سطح گاسترین علاوه بر قطع سیگار

الف **ب** ج د

زخم‌های مقاوم به درمان

▣ **تعریف:** زخم معده‌ای که بعد از **۱۲ هفته** و زخم دئودنومی که بعد از **۸ هفته** درمان بهبود نیابد، **مقاوم (Refractory)** در نظر گرفته می‌شود.

▣ **ارزیابی:** اقداماتی که در این موارد باید به ترتیب صورت گیرند عبارتند از:

۱- Rule out عدم مصرف صحیح داروها توسط بیمار و وجود عفونت پایدار با H.Pylori

۲- Rule out مصرف مخفی، سهوی و یا آشکار NSAIDs، توصیه به اجتناب از مصرف سیگار و در مورد زخم‌های معده Rule out دقیق بدخیمی

۳- در نظر گرفتن وضعیت‌های افزایش ترشح اسید معده و Rule out آنها با آنالیز اسید معده. **سندرم زولینگر الیسون** باید با **تست گاسترین ناشتا** یا **آزمون تحریکی سکرتین** Rule out شود.

▣ **درمان:** حدود ۹۰٪ از موارد مقاوم زخم معده یا دئودنوم بعد از **۸ هفته** **درمان با دوزهای بالای مهارکننده پمپ پروتون (اُمپرازول ۴۰ mg در روز یا لانزوپرازول ۶۰-۳۰ mg در روز)** بهبود می‌یابند. **جراحی** در موارد مقاوم به درمان هنگامی توصیه می‌شود که علل خیلی نادر به وسیله بیوپسی از معده و دئودنوم Rule out شوند. این علل عبارتند از: **ایسکمی، بیماری کرون، آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، لنفوم، گاستروانتریت ائوزینوفیلی، مصرف کراک و کوکائین و عفونت با CMV، TB یا سیفیلیس.**

مثال **بیمار آقای ۴۵ ساله به دلیل درد قسمت فوقانی شکم مراجعه نموده است. درد بیمار از ۳ تا ۴ ماه قبل شروع شده، به دنبال غذا تشدید می‌شود. کاهش وزن ندارد، مصرف سیگار از سال‌ها قبل دارد. در آندوسکوپی اولسری به ابعاد ۱×۲ cm در جسم معده دارد. بیوپسی از نظر بدخیمی منفی است. هلیکوباکترپیلوری مثبت است. بیمار تحت درمان با رژیم ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و ۱۲ هفته درمان با PPI قرار می‌گیرد. در آندوسکوپی مجدد اولسر همچنان باقی است. اقدام مناسب بعدی علاوه بر قطع سیگار عبارت است از:**

(پرانترنی شهریور ۹۶ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) جراحی

ب) درمان با دوز بالای PPI به مدت ۲ هفته

ج) درمان با دوز بالای PPI به مدت ۸ هفته

د) درمان با H2 بلوکر به مدت ۸ هفته

الف ب **ج** د

درمان بیماران مبتلا به دیس‌پپسی

نحوه برخورد با مبتلایان به دیس‌پپسی با شروع اخیر در **الگوریتم ۷-۵** نشان داده شده است.

۱- در برخورد با سوءهاضمه (دیس‌پپسی) اگر سن بیمار **کمتر از ۴۰ سال** باشد و **علائم هشداردهنده نداشته باشد**، اقدام بعدی **تست H.Pylori** است.

۲- اگر سن بیمار **بیشتر از ۴۰ سال** بوده و یا **علائم هشداردهنده داشته باشد**، بیمار جهت **آندوسکوپی فوقانی** باید به متخصص گوارش ارجاع گردد.

توجه علائم هشداردهنده عبارتند از: **اُودینوفاژی، دیسفاژی، کاهش وزن بدون علت، استفراغ مکرر، خونریزی گوارشی واضح یا مخفی (آنمی)، زردی، توده قابل لمس یا آدنوپاتی، سابقه بدخیمی گوارشی در خانواده.** در صورت وجود هر یک از این موارد در همراهی با سوءهاضمه، بدون توجه به سن بیمار باید **آندوسکوپی فوقانی** انجام شود.

مثال **بیمار آقای ۳۸ ساله با درد اپی‌گاستر به شما مراجعه می‌نماید. آنمی، دیسفاژی، ایکتر، کاهش وزن و استفراغ ندارد. اوّلین اقدام مناسب کدام است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) آندوسکوپی تشخیصی ب) درمان با شربت آنتی اسید

ج) تست تنفسی هلیکوباکتر پیلوری د) درمان با رانیتیدین

الف ب **ج** د

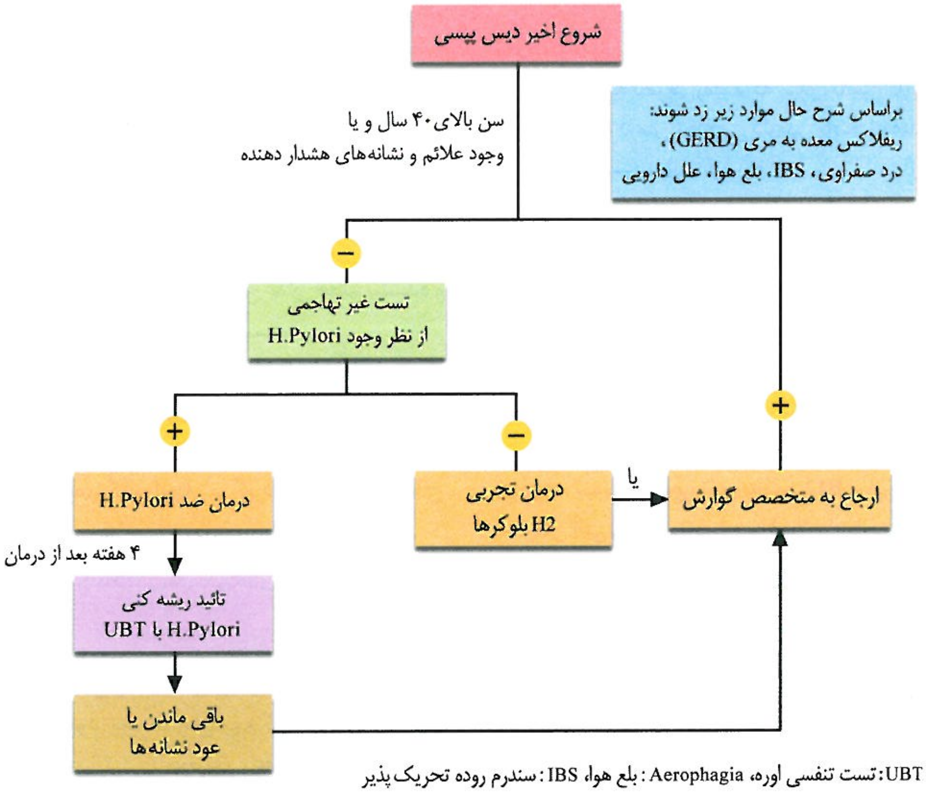
مثال **آقای ۳۸ ساله‌ای که با شکایت درد اپی‌گاستر از ۳ ماه قبل مراجعه کرده است. درد با غذا خوردن تشدید می‌شود. بی‌اشتهایی را ذکر می‌کند. تهوع، استفراغ، کاهش وزن نداشته است. سابقه کانسر معده در پدرش را ذکر می‌کند. در آزمایشی که به همراه دارد آنتی‌بادی ضدهلیکوباکترپیلوری، تیتر افزایش‌یافته دارد. اقدام مناسب بعدی کدام است؟**

(پرانترنی میان‌دوره ـ تیر ۹۷)

الف) آندوسکوپی فوقانی ب) درمان هلیکوباکتر

ج) درمان آنتی‌اسید د) درمان آنتی‌اسید + درمان هلیکوباکتر

الف ب ج د



UBT: تست تنفسی اوره، Aerophagia: بلع هوا، IBS: سندرم روده تحریک پذیر

شکل ۷-۵. نحوه برخورد با دیس‌پپسی (سوءهاضمه)

مثال آقای ۵۶ ساله، با درد اپیگاستر، نفخ و آروغ زدن مراجعه کرده است. وی سابقه رفلاکس اسید معده را از ۱۰ سال قبل داشته که به‌طور منظم تحت درمان دارویی بوده است. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟

(دستیاری ـ مرداد ۹۹)

الف) تست UBT (Urea Breath Test)

ب) درمان با H2 بلوکر و بررسی مجدد

ج) ارجاع جهت آندوسکوپی

د) تست سرولوژی هلیکوباکتر

الف ب **ج** د

درمان جراحی

جراحی در زخم پپتیک به دو صورت **الکتیو** (در موارد مقاومت به درمان طبی) یا **اورژانسی** (در موارد عارضه‌دارشدن بیماری) صورت می‌گیرد. روش‌های دارویی و آندوسکوپی برای درمان زخم پپتیک، سبب کاهش قابل ملاحظه تعداد جراحی‌های موردنیاز برای این بیماری گردیده است؛ به طوری که هم‌اکنون جراحی ۹۰٪ کاهش یافته است.

نکته شایع‌ترین اندیکاسیون جراحی در زخم پپتیک **عارضه‌دارشدن** آن است.

نکته عوارضی که ممکن است نیاز به جراحی داشته باشند، عبارتند از: **خونریزی، پرفوراسیون و انسداد راه خروجی معده**

خونریزی

● **اپیدمیولوژی:** شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک، **خونریزی** بوده که در **۱۵ تا ۲۵٪** موارد رخ می‌دهد. خونریزی در هر سنی دیده می‌شود، اما شایع‌ترین سن بروز آن در دهه **ششم و بعد از آن (سالمندان)** می‌باشد.

● **درمان:** در بیشتر موارد خونریزی **خودبه‌خود** قطع می‌شود، اما در بعضی موارد نیاز به **آندوسکوپی** وجود دارد. با تجویز **PPIs تزریقی یا خوراکی**، احتمال خونریزی مجدد از زخم کاهش می‌یابد.

نکته **مداخلات آنژیوگرافی** یا **جراحی** در کسانی انجام می‌شود که به درمان با **آندوسکوپ پاسخ نمی‌دهند (تقریباً ۵٪ از بیمارانی که به تزریق خون احتیاج دارند).**

پرفوراسیون

● **اپیدمیولوژی:** پرفوراسیون در **۲ تا ۳٪** مبتلایان به زخم دئودنوم رخ می‌دهد و در **۱۰٪** موارد همراه با **خونریزی** است. خونریزی موجب افزایش مورتالیتی می‌شود. پرفوراسیون در **زخم‌های معده** ناشی از **داروهای NSAID** شایعتر است. زخم ناحیه **خلفی دئودنوم** می‌تواند به **پانکراس، کولون، کبد و مجاری صفراوی** نفوذ کند.

● **یافته‌های بالینی:** شروع ناگهانی **درد شدید شکمی** به همراه علائم **تحریک پریتوئن** و مشاهده **پنوموپریتوئن** در تصویربرداری از شکم، تظاهر کلاسیک پرفوراسیون است. این تظاهرات در $\frac{2}{3}$ موارد وجود دارند.

نکته‌ای بسیار مهم عدم وجود تظاهرات بالینی پرفوراسیون در بیماران **سالخورده (بیشتر از ۷۰ سال)**، افراد **چاق** و مبتلایان به **ضعف ایمنی** شایعتر است.

نکته ۱۰٪ بیماران بدون داشتن هیچ‌گونه علائم قبلی مربوط به زخم دچار **پرفوراسیون** می‌شوند.

● **درمان:** تأخیر در تشخیص، میزان مرگ و میر را بالا می‌رود. **کارگذاری NG-Tube، PPI داخل وریدی، تجویز آنتی‌بیوتیک و مشاوره جراحی** سریعاً باید انجام شود.

▣ انسداد راه خروجی معده

● **اپیدمیولوژی:** این عارضه در ۲ تا ۳٪ بیماران رخ می‌دهد.

● **علائم بالینی:** **سیری زودرس، تهوع، استفراغ غذای هضم نشده و کاهش وزن** از علائم اصلی انسداد راه خروجی معده هستند.

● **درمان:** درمان در مرحله اوّل حمایتی و شامل **ساکشن نازوگاستریک (کارگذاری NG-Tube)، تغذیه و هیدراتاسیون داخل وریدی و تجویز داروهای ضدترشح اسید به مدت ۷ تا ۱۰ روز** می‌باشد. در صورت شکست این اقدامات، **دیلاتاسیون با بالون از طریق آندوسکوپ** انجام می‌گیرد. اگر تمام روش‌های ذکرشده با عدم موفقیت روبرو شود، **جراحی** اندیکاسیون دارد.



عوارض جراحی

هرچه جراحی **تهاجمی‌تر و وسیع‌تر** باشد، میزان **عود زخم کمتر** و در عوض **میزان بروز عوارض** بیشتر خواهد بود. بجز عوارض مهم که در زیر توضیح داده شده‌اند، سایر عوارض جراحی، عبارتند از: **خونریزی، عفونت، ترومبوآمبولی، گاستروپارزی، نشت از محل استامپ دئودنوم و انسداد قوس وابران.**

نکته کمترین میزان مرگ و میر مربوط به **واگوتومی فوق انتخابی**[1] است.

▣ **عود زخم:** خطر عود زخم مستقیماً به روش جراحی انجام شده مربوط می‌باشد.

● **اتیولوژی**

۱- واگوتومی ناقص

۲- باقی ماندن آنتر

۳- عفونت پایدار با H.Pylori

۴- سندرم زولینگر ـ الیسون (باید قبل از جراحی حتماً این سندرم Rule out شود).

۵- مصرف NSAID

نکته زخم‌هایی که بعد از رزکسیون پارشیال معده عود می‌کنند، بیشتر در محل **آناستوموز** (زخم‌های دهانه‌ای یا مارژینال) قرار دارند.

● **علائم بالینی:** شایع‌ترین نشانه عود، **درد اپی‌گاستر** بوده (۹۰٪ موارد) که معمولاً از درد قبل از عمل **شدیدتر و طولانی‌تر** است.

● **نحوه برخورد:** در هنگام عود زخم ابتدا باید عفونت با H.Pylori و مصرف NSAIDs، Rule out شود (با توجه به اینکه سندرم زولینگر ـ الیسون قبل از جراحی Rule out شده است) و سپس برای بررسی واگوتومی ناقص یا باقی‌ماندن آنتروم اقدامات زیر به عمل آید:

۱- سنجش گاسترین پلاسما در حالت ناشتا: افزایش گاسترین پلاسما در حالت ناشتا دلالت بر **سندرم زولینگر الیسون یا باقی‌ماندن آنتروم** دارد. افتراق این دو حالت از طریق آنالیز ترشحی اسید همراه با آزمون تحریکی سکرتین انجام می‌گیرد.

۲- آنالیز ترشحی اسید توأم با تغذیه کاذب: در این تست اگر با دیدن، بوئیدن و جویدن غذا (بدون بلعیدن) ترشح اسید معده افزایش یابد (مرحله سفالیک)، **واگوتومی** به طور **ناقص** انجام شده است.

زخم‌های تشکیل شده بعد از جراحی در ۷۰ تا ۹۰٪ موارد با تجویز **H2 بلوکرها** بهبود می‌یابند. تأثیر **داروهای PPI** در این مورد بررسی نگردیده است، لیکن به نظر می‌رسد که میزان تاثیر آنها از H2 بلوکرها بیشتر باشد. در بیمارانی که به درمان تهاجمی دارویی پاسخ ندهند، جراحی (**واگوتومی کامل، گاسترکتومی نسبی**) باید تکرار شود.

▣ سندرم‌های قوس آوران

● **اتیولوژی:** در بیمارانی که تحت عمل **رزکسیون ناقص (پارشیل معده همراه با آناستوموز بیلروت II** قرار می‌گیرند، دو نوع از این نوع سندرم ممکن است رخ دهد. به علت کاهش استفاده از روش جراحی بیلروت II، این سندرم به ندرت رخ می‌دهد.

● **نوع اوّل:** شایع‌تر بوده و در اثر **رشد بیش از حد باکتری‌ها** در قوس آوران ایجاد می‌شود. بیماران بعد از خوردن غذا دچار **درد شکم، نفخ و اسهال** می‌شوند. **سوءجذب چربی و ویتامین B12** در این نوع رخ می‌دهد. موارد مقاوم به درمان **آنتی‌بیوتیکی** احتیاج به اصلاح از طریق **جراحی** دارند.

● **نوع دوم:** نادرتر بوده و در اثر درناژ ناکامل ترشحات صفرا و پانکراس از قوس آوران نیمه مسدود ایجاد می‌شود. بیمار ۲۰ تا ۶۰ دقیقه پس از صرف غذا دچار **درد شدید شکم و نفخ** می‌شود که با **استفراغ حاوی مواد صفراوی** بهبود می‌یابد. بعد از استفراغ، درد و نفخ شکم برطرف می‌گردد. موارد مقاوم به **رژیم‌های غذایی** نیاز به اصلاح از طریق **جراحی (تبدیل جراحی بیلروت II به گاستروژژنوستومی Roux-en-Y)** دارند.

▣ **سندرم دامپینگ (۱۰۰٪ امتحانی):** این سندرم شامل گروهی از **علائم وازوموتور و گوارشی** بوده و دارای دو مرحله زودرس و دیررس است. سندرم دامپینگ متعاقب **عمل واگوتومی و درناژ (به ویژه بیلروت)** ایجاد می‌شود.

● **مرحله زودرس:** عوامل بوجود آورنده این مرحله شامل **تخلیه سریع مواد هیپراسمولار به روده کوچک و اتساع** متعاقب آن و همچنین آزادشدن بعضی از **هورمون‌های وازواکتیو گوارشی (VIP، موتیلین و نوروتنسین)** است. در این مرحله، بیمار **۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از خوردن غذا** دچار **کرامپ‌های شکمی، تهوع، استفراغ، اسهال، آروغ زدن، تاکی‌کاردی، تپش قلب، عرق‌ریزش، سیاه رفتن چشم و ندرتاً سنکوپ** می‌شود.

● **مرحله دیررس:** این مرحله به علت آزادشدن **انسولین** در اثر ورود غذا به روده و **هیپوگلیسمی** متعاقب آن ایجاد می‌شود. بیمار **۱/۵ تا ۳ ساعت پس از خوردن غذا** دچار علائم وازوموتور از قبیل **سیاه رفتن چشم، تعریق، تپش قلب، تاکی‌کاردی و سنکوپ** می‌شود.

توجه کاراکتریستیک‌ترین حالت سندرم دامپینگ، پس از مصرف غذاهای غنی از **کربوهیدرات‌های ساده (به خصوص سوکروز)** و با **اسمولاریته بالا** ایجاد می‌شود. البته **مصرف مایعات** به مقدار **زیاد** نیز می‌تواند در ایجاد این سندرم مؤثر باشد.

● **درمان:** علائم و نشانه‌های سندرم دامپینگ اغلب در **طی زمان** بهبود می‌یابد. اساس درمان سندرم دامپینگ **تغییر و اصلاح در رژیم غذایی** است. درمان سندرم دامپینگ شامل **مصرف وعده‌های غذایی متعدد (۶ بار در روز)، کم‌حجم و عاری از قندهای ساده و عدم مصرف مایعات در هنگام خوردن غذا است. از داروهای ضداسهال و آنتی‌کلینرژیک** هم می‌توان در درمان استفاده کرد. **Guar و پکتین** (با افزایش چسبندگی محتویات درون لومن) ممکن است در برخی مبتلایان به **سندرم دامپینگ** مفید باشد.

نکته **آکاربوز** (مهارکننده α ـ گلوکوزیداز) با ایجاد تأخیر در هضم کربوهیدرات‌های خورده شده، در درمان **مراحل دیررس دامپینگ**، مؤثر بوده است.

1- Highly selective vagotomy

نکته در موارد مقـاوم به تغییر رژیـم غذایی، **اکتروتایـد (آنالوگ سوماتوستاتین)** تجویز می‌شود. یک فرآورده **طولانی‌اثر** اکتروتاید به بازار آمده است که می‌توان آنرا هر **۲۸ روز** مصرف کرد. این ترکیب نسبت به اکتروتاید کوتاه‌اثر، اثر بهتری در **افزایش وزن و کیفیت زندگی** دارد و میزان بهبود علائم با آن نیز مشابه اکتروتاید کوتاه‌اثر است.

اسـهال بعد از واگوتومی: اختلالات حرکتی ناشـی از **قطع رشته‌های واگ** می‌تواند سبب بروز **اسـهال متنـاوب، ۱ تا ۲ ساعت پس از صرف غذا** شود. گاهی اسـهال، **شدید و غیرقابل تحمل** اسـت. این عارضه در ۱۰٪ بیمارانی که **واگوتومی** (به ویژه **واگوتومی ترانکال**) شده‌اند، رخ می‌دهد.

● **درمان:** درمان‌های رایج عبارتند از: مصرف **دیفنوکسـیلات** یا **لوپرامید**، تجویـز **کلسـتیرامین** (در موارد شـدید) و **جراحـی** (معکوس کـردن قطعه ۱۰ سانتی‌متری از ژژنوم).

نکته شایع‌ترین علت ایجاد این حالت **واگوتومی تنه‌ای (ترانکال)** است.

گاستروپاتی ناشـی از ریفلاکس صفرا: گاستروپاتی یا گاستریت ناشی از ریفلاکـس صفرا با التهاب خفیف مخاط معده همراه با آسـیب سـلول‌های اپی‌تلیال مشخص می‌شود و خود را به صورت **درد شکم، سیری زودرس، تهوع و اسـتفراغ** نشـان می‌دهد. **قرمزی (اریتم) مخاط باقیمانده معده** تنها یافته آن می‌باشد. در موارد شدید و مقاوم به درمان، **اسکن هسته‌ای با 99mTC-HIDA (بـرای اثبات وجـود ریفلاکـس)** اندیکاسیون دارد. در این موارد بـا انجام گاستروژژنوستومی Roux-en-Y ترشـحات پانکراسی ـ صفراوی از باقی‌مانده معده دور می‌شود.

● **درمان:** **داروهـای پروکینتیک (داروهای محرک حرکت)، کلسـتیرامین و سوکرالفات** در درمان این عارضه مؤثر هستند.

سوءهضم و سوءجذب: در حدود ۶۰٪ از بیماران بعد از گاسترکتومی پارشـیل، **کاهش وزن** پیدا می‌کننـد که علت اصلی آن کاهـش دریافت مواد خوراکی از راه دهان است. بیماران ۱۰٪ کاهش وزن را تجربه می‌کنند که ۳ ماه بعد از جراحی به رقم ثابتی می‌رسد. **استئاتوره خفیف** نیز ممکن است بروز کند. متعاقب گاسترکتومی اختلالات زیر روی می‌دهند:

۱- کاهش سطح سرمی ویتامین B12: پس از **گاسترکتومی پارشیل** به علت افزایش رشـد باکتری‌ها (و در نتیجه رقابت برای بدسـت آوردن ویتامین) یا کاهش اسید معده لازم برای جداکردن ویتامین از پروتئین‌های حامل، ممکن است سطح سرمی ویتامین B12 کاهش یابد.

نکته **کمبود فاکتـور داخلی** نقشی در ایجاد کمبود ویتامین B12 پس از جراحی ندارد.

۲- کمبود آهن و فولات: بیمار ممکن است پس از انجام **گاستروژژنوستومی بیلـروت II** به علت اختلال در جذب آهن و فولات دچار کمبود این مواد و آنمی شـود. جذب نمک‌های آهن پـس از **بیلروت II** طبیعی باقـی می‌ماند، لذا در درمان از **مکمل‌های خوراکی آهن** استفاده می‌شود.

۳- اسـتئوپروز و استئومالاسـی: پس از انجام گاسـترکتومی پارشـیل و گاستروژژنوسـتومی (بیلـروت II) به علت سـوءجذب ویتامین D و کلسـیم، **اسـتئوپروز و استئومالاسی** شایع هستند. شـیوع بالای این اختلالات ضرورت درمان با **ویتامین D و کلسیم** برای مدت نامعین را به ویژه در زنان مشـخص می‌سازد.

نکته **استئومالاسی** عارضه دیررسی بوده که در **۲۵٪** بیمارانی که عمل جراحی **گاسترکتومی پارشیل** شده‌اند، مشاهده می‌شود.

نکته **جراحی معده** میزان **شکسـتگی اسـتخوانی** در مردان را ۲ برابر افزایش می‌دهد.

۴- کمبـود مـس: در بیمارانی که تحـت جراحی بای‌پـس دئودنوم قرار می‌گیرند، کمبـود مس رخ می‌دهد؛ چرا که **دئودنـوم** محل اصلی جذب مس است. علائم کمبود مس شامل **آتاکسی**، **میلوپاتی** و **نوروپاتی محیطی** است.

آدنوکارسـینوم معده: میزان بروز آدنوکارسـینوم معده ۱۵ سال پس از رزکسـیون معده در قسـمت باقـی مانده افزایـش می‌یابد. پاتوژنز ایجاد آدنوکارسـینوم مشخص نیسـت. لیکن ممکن اسـت به دلیل **ریفلاکس قلیا، پرولیفراسـیون باکتری‌ها و هیپوکلریدی** باشـد. نقش غربالگری با آندوسکوپ مشخص نگردیده است و بیشتر تحقیقات و مقالات، آن را تائید نمی‌کنند.

سـایرعوارض: در بیمارانی که گاسـترکتومی سـاب توتال شـده‌اند، **ازوفاژیت ناشی از رفلاکس، سنگ صفراوی و کله‌سیستیت** شایع‌تر است.

مثال **خانم ۵۲ ساله بعد از جراحی بیلروت II به علت درد شکم مراجعه کرده اسـت. درد شـکم بعد از خوردن غذا ایجاد می‌شـود. بیمار نفخ داشته و گاهی از اسـهال شکایت دارد. اسهال بیمار حالت چرب دارد. نتایج آزمایش‌ها به شرح زیر است:**

Hgb=11.5g/dl, (MCV=105), AST=45 IU/l

ALT=50 IU/l

Cr=1.3 mg/dl, FBS=100 mg/dl, CRP=2+

اوّلین اقدام برای رفع علائم کدام است؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۰)*

الف) Low volume diet

ب) Low fat diet

ج) Antibiotics

د) Surgical revision of the loop

توضیح: با تشخیص **سندرم قوس آوران**

الف ب ج د

مثال **خانم ۵۰ سـاله‌ای کـه به علت انسـداد خروجی معده ناشـی از زخم پپتیـک مزمن تحت عمل جراحـی بیلروت II قرار گرفته اسـت. به دلیل درد شکمی، اسـهال، تعریق و طپش قلب ۳۰ دقیقه بعد از غذا خوردن مراجعه می‌کند. تمام اقدامات زیر برای بیمار کمک کننده است بجز:**

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) وعده‌های غذایی با حجم کم و دفعات زیاد

ب) مصرف بیشتر کربوهیدرات‌های ساده

ج) مصرف کمتر مایعات همراه با غذا

د) مصرف ترکیبات ضد اسهال

توضیح: با تشخیص **سندرم دامپینگ**

الف ب ج د

مثال **آقای ۵۴ ساله با سابقه آنترکتومی از ۱۰ سال قبل، با احساس سیری زودرس، تهوع و اسـتفراغ مراجعه کرده است. در آندوسکوپی، مخاط باقیمانده معده اریتماتو می‌باشد. بررسی بافت‌شناسی، التهاب اندک و آسیب سلول‌های اپی‌تلیال را نشـان داده است. اسـکن HIDA، رفلاکس مواد قلیایی را نشان می‌دهد؛ کدام درمان برای بیمار توصیه می‌شود؟** *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۱)*

الف) پنتوپرازول
ب) سوکرالفات

ج) فاموتیدین
د) بیسموت

توضیح: با تشخیص **گاستروپاتی ناشی از ریفلاکس صفرا**

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE& BOOK REVIEW

۱- هلیکوباکتر پیلوری و مصرف **NSAIDs** علت اکثر موارد زخم معده و دئودنوم را تشکیل می‌دهند.

۲- در **زخم دئودنوم** ترشح اسید معده **افزایش** می‌یابد ولی در **زخم معده** ترشح اسید معده **طبیعی** یا **کاهش** یافته است.

۳- H.pylori به اپی‌تلیوم معده متصل می‌شود، **لیکن به سلول‌ها حمله نمی‌کند.**

۴- عفونت با H.pylori موجب عوارض زیر می‌شود:

الف) گاستریت فعال مزمن (شایع‌ترین عارضه)

ب) زخم پپتیک

ج) لنفوم Malt

د) کانسر معده (آدنوکارسینوم معده)

۵- ریسک فاکتورهای **ثابت شده** برای ایجاد زخم گاسترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs، عبارتند از: **سن بالا، سابقه زخم، مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها، دوز بالای NSAIDs، مصرف همزمان ضدانعقادها (آنتی‌کوآگولان‌ها)، بیماری جدی یا چند سیستمی**

۶- ریسک‌فاکتورهای **احتمالی** ایجاد زخم گاسترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs عبارتند از: **عفونت همزمان با H.pylori، سیگار کشیدن و نوشیدن الکل**

۷- خونریزی گوارشی شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک بوده و در افراد بالای ۶۰ سال به علت مصرف زیاد NSAIDs شیوع بیشتری دارد.

۸- پرفوراسیون دوّمین عارضه شایع زخم پپتیک است. تریاد کلاسیک پرفوراسیون شامل **درد شکمی حاد، تاکی‌کاردی و سفتی شکم** است. شکم شدیداً **تندر و تخته‌ای شکل (Board like)** نشانه پرفوراسیون است. تشخیص پروفوراسیون با **عکس ایستاده قفسه صدری** است. اگر بیمار قادر به نشستن و ایستادن نباشد از **عکس Left Lateral Decubitus** شکم برای تشخیص استفاده می‌کنیم.

۹- بیمارانی که از جهات دیگر **سالم** بوده و **کمتر از ۴۵** سال دارند، بهتر است قبل از ارزیابی تشخیصی، تحت تست هلیکوباکتری پیلوری قرار بگیرند و در صورت مثبت بودن درمان شوند.

۱۰- آندوسکوپی، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای بررسی دستگاه گوارش فوقانی است.

۱۱- وجود **زخم معده در رادیوگرافی** مستلزم انجام **آندوسکوپی و بیوپسی** است. **زخم معده** حتماً نیاز به **آندوسکوپی و بیوپسی** دارد.

۱۲- تست تنفسی اوره نشاندار با 14C یا 13C (UBT)، تست انتخابی برای اثبات ریشه‌کنی H.pylori است. بیماران باید حداقل ۱۴ روز قبل از انجام تست تنفسی اوره مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) مثل امپرازول را قطع کنند تا نتیجه منفی کاذب ایجاد نشود.

۱۳- آزمون‌های سرولوژیک برخلاف تست تنفسی اوره برای پیگیری زودرس مناسب نیستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱۴- اگر تست تنفسی اوره (UBT) در **دسترس نباشد** یا بیمار **حامله** باشد از **تست آنتی‌ژن منوکلونال مدفوع** برای اثبات ریشه‌کنی H.pylori استفاده می‌گردد.

۱۵- در صورت استفاده اخیر از **مهارکننده‌های پمپ پروتون، آنتی‌بیوتیک‌ها یا ترکیبات بیسموت، پاسخ تست اوره‌آز سریع و تست تنفسی اوره منفی کاذب** می‌شود.

۱۶- به دلیل اثرات مهاری **سایمتیدین** بر روی سیتوکروم P450، کنترل دقیق داروهایی مانند **وارفارین، فنی‌توئین و تئوفیلین** ضرورت دارد.

۱۷- سایمتیدین و رانیتیدین (به میزان کمتر) می‌توانند به سیتوکروم P450 متصل شوند، اما در مورد **فاموتیدین و نیزاتیدین** چنین عملی رخ نمی‌دهد.

۱۸- مصرف همزمان مهارکننده‌های پمپ پروتون با **تئوفیلین، دیازپام، وارفارین، Atazanavir و فنی‌توئین** به دلیل امکان مهار سیتوکروم P450 کبدی توسط PPIs اوّلیه **(امپرازول، لانزوپرازول)** باید با احتیاط صورت گیرد؛ گرچه **رابپرازول، پانتوپرازول و اسموپرازول** به نظر نمی‌رسد با داروهای متابولیزه‌شونده توسط سیتوکروم P450 تداخل قابل‌توجهی داشته باشند.

۱۹- مهارکننده‌های پمپ پروتون بر روی اثرات **ضد پلاکتی کلوپیدوگرل** اثر منفی دارند. اگر مصرف همزمان **مهارکننده پمپ پروتون (PPI) و کلوپیدوگرل** لازم باشد؛ باید **۱۲ ساعت** بین مصرف هر کدام فاصله باشد. یعنی PPI، **۳۰ دقیقه قبل از صبحانه** و کلوپیدوگرل، **هنگام خواب** مصرف شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲۰- در بین داروهای PPI، **پنتوپرازول** بهتر با کلوپیدوگرل تحمل می‌شود.

۲۱- بیسموت اثر ضد **H.pylori** دارد.

۲۲- مصرف میزوپروستول در **زنان حامله** کنتراندیکه است؛ به همین دلیل در **زنان سنین باروری** باید هشدار داده شود.

۲۳- NSAIDهای غیرانتخابی که عوارض گوارشی و قلبی کمتری دارند، عبارتند از: **ناپروکسن و ایبوبروفن**

۲۴- تمام بیمارانی که تحت درمان **طولانی‌مدت با NSAID** هستند باید از نظر **عفونت H.pylori** مورد آزمایش قرار گیرند. اگر آزمایش H.pylori مثبت بود باید درمان انجام شود.

۲۵- اندیکاسیون ریشه‌کنی H.pylori در بیمارانی که NSAIDs مصرف می‌کنند عبارتند از:

الف) وجود زخم فعال

ب) سابقه بیماری زخم پپتیک

۲۶- در **زخم‌های معده** حتی اگر جواب بیوپسی از نظر بدخیمی منفی باشد، باید **آندوسکوپی مجدد ۸ تا ۱۲ هفته** بعد برای اثبات بهبود زخم صورت گیرد.

۲۷- اگر در آندوسکوپی مجدد هنوز زخم باقی باشد، **نمونه‌گیری مجدد** اندیکاسیون دارد.

۲۸- در بیماران مبتلا به دیس‌پپسی که سنی **کمتر از ۴۰ سال** دارند و دارای علائم خطر نیستند، اقدام مناسب، **بررسی غیرتهاجمی** از نظر **H. Pylori** می‌باشد.

۲۹- در بیماران مبتلا به دیس‌پپسی که سنی **بالاتر از ۴۰ سال** دارند و حتی اگر علائم خطر نداشته باشند، حتماً باید **آندوسکوپی** انجام شود.

۳۰- در بیماران زیر ۴۰ سال در صورت وجود علائم خطر **(اُودینوفاژی، دیسفاژی، کاهش وزن بدون علت، استفراغ مکرر، زردی، خونریزی**

گوارشی واضح یا مخفی [آنمی]، توده قابل لمس یا آدنوپاتی) یا **سابقه خانوادگی کانسر معده** حتماً باید **آندوسکوپی** صورت گیرد.

۳۱- در بیماران زیر ۴۰ سالی که بعد از **درمان H. Pylori** و **اثبات ریشه‌کنی** آن، کماکان **علامت‌دار** بوده یا دیس‌پپسی **عود** کند، اقدام بعدی **آندوسکوپی** است.

۳۲- سندرم دامپینگ متعاقب عمل جراحی **واگوتومی و درناژ (پیلوروت)** رخ می‌دهد. این بیماران **۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از غذا خوردن** دچار **کرامپ شکمی، تهوع، استفراغ، تاکی‌کاردی، تپش قلب، عرق ریزش، سیاه رفتن چشم و ندرتاً سنکوپ** می‌شوند.

۳۳- مهمترین اقدام در این بیماران، **تغییر و اصلاح رژیم غذایی** است.

۳۴- اقدامات درمانی در **سندرم دامپینگ** عبارتند از:

الف) مصرف وعده‌های غذایی متعدد (۶ بار در روز

ب) وعده‌های غذایی کم حجم و عاری از قندهای ساده

ج) عدم مصرف مایع در هنگام غذا خوردن

د) تجویز داروهای ضد اسهال و آنتی‌کلینرژیک

۳۵- اساس درمان سندرم دامپینگ، **تغییر و اصلاح در رژیم غذایی** است.

PLUS **نکات مهم**
Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- به آسیب مخاط معده، **گاستریت** گفته می‌شود؛ اگر در ضایعه، **نوتروفیل** وجود داشته باشد به آن **گاستریت حاد** اطلاق می‌شود. اگر نوتروفیل در تماس با **سلول‌های اپی‌تلیومی** باشد به آن **گاستریت حاد فعال** گفته می‌شود.

۲- شایعترین علت گاستریت مزمن، عفونت با **H.Pylori** است.

۳- بهترین محل برای بیوپسی جهت بررسی H.Pylori، **آنتروم معده** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- وجود **فولیکول‌های لنفوئید با مرکز ژرمینال** به همراه پلاسماسل‌های ساب اپی‌تلیال در لامینا پروپریای سطحی، کاراکتریستیک عفونت با **H.Pylori** است.

۵- معده در اثر استرس‌های شدیدی مانند **ترومای شدید، سوختگی‌های وسیع، بیماری داخل جمجمه‌ای، جراحی‌های بزرگ** و **بیماری‌های طبی شدید** ممکن است به صورت حاد آسیب ببیند.

۶- ویژگی‌های مهم **گاستریت اتوایمیون**، عبارتند از:

- در زنان شایعتر بوده و **آنتر معده درگیر نیست**.
- بیشتر **تنه و فوندوس معده** را گرفتار می‌سازد.
- به علت اختلال در جذب ویتامین B12 موجب **آنمی مگالوبلاستیک** (آنمی پرنیشیوز) می‌گردد.
- هیپرپلازی سلول‌های آندوکرین، آکلریدری و افزایش گاسترین از سایر مشخصات آن هستند.

PLUS **نکات مهم**
Next Level

فارماکولوژی کاتزونگ ترور

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) به شکل **غیرقابل برگشت** پمپ **H^+/K^+-ATPase سلول‌های پاریتال** را غیرفعال می‌کنند.

۲- اندیکاسیون‌های مصرف داروهای PPI عبارتند از: **درمان رفلاکس معده به مری، زخم پپتیک، سندرم زولینگر-الیسون، دیس‌پپسی بدون زخم و پیشگیری از زخم مخاطی ناشی از استرس**

۳- داروهای PPI در **درمان رفلاکس معده به مری** و **زخم‌های پپتیک** مؤثرتر از H2 بلوکرها هستند. ولی اکثر آنها در درمان **دیس‌پپسی بدون زخم و پیشگیری از زخم مخاطی ناشی از استرس** مشابه با H2 بلوکرها هستند.

۴- مدت اثر مهارکننده های پمپ پروتون، ۲۴ ساعت بوده ولی ممکن است **۳ تا ۴ روز** طول بکشد تا به حداکثر کارایی برسند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵- عوارض جانبی داروهای PPI، عبارتند از:

الف) اسهال، درد شکمی و سردرد

ب) درمان درازمدت با این داروها موجب **هیپرگاسترینمی** می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

ج) موجب کاهش فراهمی زیستی **ویتامین B12** و داروهایی که جهت جذب گوارشی آنها نیاز به محیط اسیدی دارند **(دیگوکسین و کتوکونازول)** می‌شوند.

د) افزایش اندک ریسک ابتلا به **عفونت‌های روده‌ای و تنفسی**

۶- میزوپروستول یک **آنالوگ PGE1** است که جهت **پیشگیری از زخم پپتیک در مصرف‌کنندگان NSAID** به کار برده می‌شود.

۷- بیسموت موجب **تیره شدن رنگ مدفوع** می‌شود.

سندرم روده تحریک‌پذیر

۶

هاریسون ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۶

- **درصد سئوالات فصل ۶ در ۲۰ سال اخیر:** ۴/۷۶٪
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):**

۱ـ جدول معیارهای تشخیصی IBS، ۲ـ جدول علائمی که به نفع یا ضرر IBS هستند، ۳ـ IBS بعد از عفونت، ۴ـ برخورد تشخیصی به ویژه براساس سن و علائم همراه، ۵ـ درمان دارویی IBS و به ویژه توجه به داروهای لوبیپروستون و لیناکلوتاید

سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

تعریف

سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) یک بیماری عملکردی روده بوده که با **درد شکم و تغییر در اجابت مزاج** در فقدان اختلالات ساختاری قابل کشف، تظاهر می‌یابد. **کرایتریاهای تشخیصی (ROME IV)** سندرم روده تحریک‌پذیر در **جدول ۱-۶** آورده شده است.

اپیدمیولوژی

سندرم روده تحریک‌پذیر در **تمام سنین** رخ می‌دهد، اگرچه اوّلین علائم در بیشتر بیماران **قبل از ۴۵ سالگی** تظاهر می‌یابند. میزان IBS در **زنان**، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مردان است و زنان ۸۰٪ از موارد **IBS شدید** را شامل می‌گردند.

۱- ۱۰ تا ۲۰٪ بالغین و جوانان در تمام جهان، مبتلا به علائم و نشانه‌های سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) هستند.

۲- IBS با سایر بیماری‌های عملکردی مثل **فیبرومیالژی، سردرد، کمردرد و علائم ادراری ـ تناسلی** همراهی و شباهت دارد.

۳- شدت علائم در IBS، **متغیر** بوده و می‌تواند **زندگی بیمار** را مختل کند.

تظاهرات بالینی

یک علامت کلیدی برای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر، درد است. این علامت با **عمل دفع** بهتر شده یا اینکه همراه با **تغییر در دفعات یا قوام مدفوع** آغاز می‌گردد. معیارهای ROME IV نسبت به ROME III سخت‌گیرانه‌تر شده است به طوری درد شکمی باید حداقل **یکبار در هفته** وجود داشته باشد و از طرفی **ناراحتی شکمی (Discomfort) از معیارها حذف گردیده است**. اسهال

جدول ۱-۶. معیارهای تشخیصی سندرم روده تحریک‌پذیر[1]

درد راجعه شکمی به مدت حداقل ۱ روز در هفته در ۳ ماه گذشته که با دو مورد یا بیشتر از مشخصات زیر همراه باشد:

۱- رفع درد با اجابت مزاج

۲- با تغییر در دفعات اجابت مزاج همراه باشد.

۳- با تغییر در قوام مدفوع (شکل مدفوع) همراه باشد.

۱) معیارها در ۳ ماه گذشته وجود داشته و علائم حداقل ۶ ماه قبل از تشخیص آغاز شده باشند.

یا یبوست بدون درد، معیاری برای تشخیص IBS نیست. علائمی که به نفع IBS هستند ولی جزء معیارهای تشخیصی نیستند، عبارتند از: **زور زدن هنگام دفع مدفوع، فوریت دفع یا احساس دفع ناکامل مدفوع، دفع موکوس و نفخ**

▣ **درد شکمی:** براساس کرایتریاهای تشخیصی IBS، **درد شکمی** معیار اصلی جهت تشخیص IBS است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱- درد غالباً **دوره‌ای و کرامپی** بوده و ممکن است **خفیف تا شدید (همراه با اختلال در فعالیت روزانه)** باشد.

۲- درد شکم معمولاً همواره در **ساعت بیداری** رخ می‌دهد.

۳- درد اغلب با **غذاخوردن** یا **استرس‌های روحی**، شدت یافته و با **دفع گاز** یا **مدفوع**، تسکین می‌یابد.

۴- زنان مبتلا به IBS به طور شایع از بدترشدن علائم در دوران **پیش از قاعدگی** و **قاعدگی** شکایت دارند.

۵- در IBS، سوءتغذیه به علت مصرف ناکافی کالری به ندرت مشاهده می‌گردد **(شکل ۱-۶)**.

▣ **تغییر عادات گوارشی[1]:** تغییر در Bowel Habits، **پایدارترین** تظاهر بالینی در IBS است. علائم غالباً در **بزرگسالی** شروع می‌شود. شایع‌ترین الگو، **یبوست و اسهال متناوب** بوده که غالباً یکی از این دو برتری دارند. در آغاز ممکن است یبوست بیمار **دوره‌ای** باشد ولی در نهایت **مداوم** گردیده و به

1- Altered Bowel Habits

داروهای مسهل مقاوم می‌شود. غالباً مدفوع بیمار **سفت** و **قطر** آن **کم** است. در بیمارانی که یبوست تظاهر اصلی آنها می‌باشد، ممکن است برای **هفته‌ها تا ماه‌ها** یبوست ادامه یابد و **دوره‌های کوتاه اسهال** در مابین آن وجود داشته باشد. اکثر بیماران احساس می‌کنند که تخلیه روده‌شان به صورت کامل انجام نشده است؛ لذا مرتباً به توالت می‌روند. اسهال ناشی از IBS، **کم حجم** بوده و بیشتر مبتلایان حجم مدفوع **کمتر از ۲۰۰ سی‌سی** دارند. اسهال ممکن است با **فشارهای روحی یا غذاخوردن** بدتر شود. اسهال ممکن است با دفع مقدار زیادی **موکوس** توأم باشد.

نکته در سندرم روده تحریک‌پذیر، **اسهال شبانه** رخ نمی‌دهد.

توجه **خونریزی، کاهش وزن و سوءجذب** در IBS دیده نمی‌شود. خونریزی از علائم IBS نبوده مگر اینکه **هموروئید** وجود داشته باشد.

نکته شیوع هر یک از زیرگروه‌های IBS یعنی IBS با برتری اسهال **(IBS-D)**، IBS با برتری یبوست **(IBS-C)** و IBSمخلوط **(IBS-M)**، ۳۳٪ می‌باشد. در عرض یکسال، زیرگروه ۷۵٪ از بیماران تغییر می‌کند و ۲۹٪ از بیماران در طی یک سال بین دو گروه IBS-C و IBS-D جابه‌جا می‌شوند.

■گاز و نفخ: مبتلایان به IBS به طور شایع از **دیستانسیون شکم، افزایش آروغ یا دفع گاز** شکایت دارند که به تمام این موارد **افزایش گاز** گفته می‌شود.

بعضی از بیماران مبتلا به نفخ شکم ممکن است **دیستانسیون قابل مشاهده شکم و افزایش دور شکم** داشته باشند.

■علائم دستگاه گوارش فوقانی: ۲۵ تا ۵۰٪ مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر از **سوءهاضمه (دیس‌پپسی)، سوزش پشت استرنوم (سوزش سردل**[1]**)، تهوع و استفراغ** شکایت دارند. این موضوع نشان می‌دهد که در IBS به غیر از کولون، سایر مناطق دستگاه گوارش نیز گرفتار هستند **(شکل ۱-۶)**.

نکته در مبتلایان به IBS، اختلالات روده کوچک در **ساعات بیداری** وجود دارد و الگوهای حرکتی روده در ساعات شب با افراد سالم فرقی ندارد.

Overlapهای زیادی بین **سوءهاضمه (Dyspepsia)** و **IBS** وجود دارد. شیوع IBS در مبتلایان به سوءهاضمه نسبت به افراد سالم بالاتر است (۳۱/۷٪ در برابر ۷/۹٪). عکس این قضیه نیز صادق است به طوری که ۵۵/۶٪ از مبتلایان به IBS، علائم سوءهاضمه دارند. بیماران با علائم غالب سوءهاضمه یا IBS با هم در نوسان هستند، بنابراین ممکن است این دو بیماری دو تظاهر **از یک بیماری واحد و گسترده‌تر دستگاه گوارش** باشند.

نکته علائم IBS در بیماران با شکایت **درد سینه‌ای غیرقلبی** شایع‌تر است که بیانگر Overlap این بیماری با **سایر اختلالات عملکردی گوارشی** است.

مثال **در رابطه با علائم بالینی سندرم روده تحریک پذیر، گزینه غلط کدام است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) شروع علائم اکثر بیماران، قبل از سن ۴۵ سالگی می‌باشد.

ب) نیمی از این بیماران، علائم دیس‌پپسی را نیز دارند.

ج) اسهال بدون درد شکمی، از ویژگی‌های این بیماران است.

د) میزان گاز روده این بیماران همانند افراد طبیعی می‌باشد.

الف ب ج د



شکل ۱-۶. سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

فیزیوپاتولوژی

پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر به طور کامل مشخص نبوده ولی عواملی مانند **فعالیت حسی و حرکتی غیرطبیعی روده، اختلال عملکرد اعصاب مرکزی، اختلالات سایکولوژیک، التهاب مخاطی، استرس‌ها و فاکتورهای مجرایی** (مثل سوءجذب اسیدهای صفراوی و تغییر در فلور میکروبی روده) در این بیماری دخالت دارند. علت IBS، **مولتی فاکتوریال** است **(جدول ۲-۶)**.

■ابنورمالیتی‌های حرکتی گوارشی: فعالیت میوالکتریک و حرکتی کولون هنگامی که تحریکی صورت نگیرد، خوب و طبیعی است ولی در شرایط **تحریک شده**، اختلالات حرکتی در مبتلایان به IBS ایجاد می‌شود. انقباضات حرکتی موجب **عبور سریع مواد غذایی کولون و درد شکمی** می‌شوند.

■افزایش درک حسی ویسرال (احشایی): بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر، پاسخ‌های حسی شدیدی به تحریکات احشایی (ویسرال) از خود نشان می‌دهند. شیوع حس عدم تحمل غذا در این بیماران بیشتر است. **پس از خوردن غذا**، درد ایجاد می‌شود و از طرفی **ناشتا بودن به مدت طولانی** در این بیماران موجب بهبود قابل ملاحظه علائم می‌شود. در IBS اختلال در مسیر آوران تنها در **اعصاب احشایی (ویسرال)** وجود دارد و **مسیرهای سوماتیک سالم هستند.**

توجه منظور از جملات بالا این است که مبتلایان به IBS پس از ورود مواد غذایی به دستگاه گوارش، **حساسیت بیشتری نسبت به درد** دارند و نسبت به افراد سالم در حجم‌های کمتری دچار درد شکمی می‌شوند.

نکته **چربی‌ها**، آستانه احساس گاز، Discomfort و درد شکمی را در مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر کاهش می‌دهند. لذا شدت یافتن علائم پس از صرف غذا ممکن است به دلیل **تشدید پاسخ حسی معده و کولون به یک ماده غذایی** باشد.

■اختلال عملکرد CNS: CNS در پاتوژنز IBS نقش دارد. در MRI مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر، **کورتکس سینگولیت میانی**[2] در پاسخ

1- Heart burn

2- Mid-Cingulate cortex

به تحریک دیستال کولون، فعالیت بیشتری را نشان می‌دهد. همچنین در مبتلایان به IBS، فعالیت بیشتر **لوب پره‌فرونتال** مشاهده می‌گردد.

▣ **اختلالات سایکولوژیک:** اختلالات سایکولوژیک در ۸۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر وجود دارد. فاکتورهای سایکولوژیک بر آستانه درد در مبتلایان به IBS اثر دارند، به طوری که **استرس** آستانه درد را کم می‌کند. وجود ارتباط بین **Abuseهای جنسی یا جسمی قبلی** و ایجاد IBS گزارش گردیده است. در بیماران مبتلا به IBS و سابقه Sexual abuse، در MRI، **افزایش فعالیت کورتکس خلفی و میانی Dorsal cingulate** مشاهده می‌شود **(جدول ۲-۶)**.

▣ **IBS بعد از عفونت (Post-infection IBS):** عفونت‌های گوارشی ممکن است بیمار را مستعد IBS کند. ۱/۴ مبتلایان به **گاستروآنتریت باکتریایی** درآینده دچار IBS می‌شوند. از طرف دیگر ۱/۳ مبتلایان به IBS یک بیماری شبه گاستروآنتریتی حاد را در آغاز بیماری خود داشته‌اند.

● **اپیدمیولوژی:** IBS بعد از عفونت، در افراد زیر شایع‌تر است **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- زنان

۲- جوانان

نکته سن بالاتر از **۶۰ سال** اثر **محافظتی** در مقابل IBS بعد از عفونت دارد؛ در صورتی که **درمان با آنتی‌بیوتیک** موجب افزایش ریسک IBS بعد از عفونت می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **ریسک فاکتورها:** ریسک فاکتورهای ایجاد IBS بعد از عفونت عبارتند از **(به ترتیب اهمیت)**:

۱- طولانی بودن دوره عفونت اوّلیه

۲- میزان توکسیسیته عامل عفونی

۳- سیگار

۴- التهاب مخاطی

۵- جنس مؤنث

۶- افسردگی

۷- هیپوکندریازیس

۸- وقوع حوادث ناگوار در طی ۳ ماه گذشته

۹- مصرف آنتی‌بیوتیک

● **باکتری‌های اتیولوژیک:** باکتری‌هایی که در عفونت اوّلیه نقش دارند، عبارتند از: **کامپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا.**

▣ **فعال شدن سیستم ایمنی و التهاب مخاطی:** بعضی از مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر، **نشانه‌های التهاب Low-grade مخاطی و فعال شدن لنفوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها و افزایش بروز سیتوکین‌های پیش‌التهابی** را نشان می‌دهند.

● **ماست‌سل‌ها:** ماست‌سل‌ها در نزدیکی اعصاب حسی قرار داشته و فعال شدن آنها در مخاط کولون مبتلایان به IBS مشاهده شده است. نزدیکی ماست‌سل‌های فعال‌شده به فیبرهای عصبی زیر مخاطی با شدت و تعداد دفعات درد شکم در مبتلایان به IBS ارتباط دارد. ماست‌سل‌ها نقش مهمی در **افزایش حس احشایی (ویسرال)** دارند.

▣ **تغییر در فلور روده:** در مبتلایان به IBS، تغییرات قابل توجهی در **فلور میکروبی روده (Dysbiosis)** وجود دارد که عبارتند از **(شکل ۲-۶)**:

۱- افزایش نسبت Firmicutes مدفوع به Bacteroidetes مدفوع

۲- کاهش تنوع میکروبیوتا روده

جدول ۲-۶. فیزیوپاتولوژی IBS

- اختلالات حرکتی روده
- افزایش حساسیت ویسرال (احشایی)
- عوامل سایکولوژیک مثل اضطراب، پانیک، افسردگی و سوماتیزاسیون
- سوء جذب اسیدهای صفراوی
- فاکتورهای ژنتیکی (اختلال در انتقال سروتونین)
  - مطالعه بر روی دوقلوها
  - پلی‌مورفیسم SERT
- اختلال در تعامل بین مغز و روده
  - محور HPA
  - اختلالات عملکردی اتونومیک

۳- افزایش ناپایداری فلور باکتریایی

۴- کاهش تعداد بیفیدوباکتریوم‌ها و فکالی باکتریوم‌ها: بسیاری از این باکتری‌ها دارای اثرات **ضدالتهابی** هستند.

۵-افزایش تعداد انتروباکتریاسه، لاکتوباسیل‌ها و باکتروئیدها: باکتری‌های گروه انتروباکتریاسه و باکتروئیدس، موجب **آسیب اپی‌تلیال و التهاب مخاطی** می‌شوند. اعضای خانواده لاکتوباسیل با تولید گاز و اسیدهای ارگانیک از تخمیر گلوکز و فروکتوز موجب **نفخ و درد شکم** می‌شوند.

● **اثرات تغییر در فلور روده:** **تغییر فلور میکروبی روده (Dysbiosis)** به همراه عوامل ژنتیکی و محیطی موجب افزایش نفوذپذیری روده و افزایش عرضه آنتی‌ژن‌ها شده و در نتیجه **ماست سل‌ها** فعال می‌گردند. محصولات دگرانولاسیون ماست سل‌ها با تغییر در عملکرد نورونی و عضلات صاف روده موجب ایجاد علائم IBS می‌شوند. **سیتوکین‌ها و کموکین‌های** ترشح شده از **مخاط ملتهب** سبب **علائم خارج گوارشی** مثل **فیبرومیالژی، خستگی مزمن و تغییرات خلقی** می‌شوند.

توجه در مبتلایان به IBS، **رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک** که موجب **مثبت شدن تست تنفسی هیدروژن لاکتوز** می‌شود، گزارش گردیده است. ولی نقش رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک در پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر مشخص نمی‌باشد.

▣ **مسیر سروتونین غیرطبیعی:** **سلول‌های انتروکرومافینی حاوی سروتونین** در کولون مبتلایان به **IBS اسهال غالب** نسبت به افراد سالم یا مبتلایان به کولیت اولسرو بیشتر است. چون سروتونین نقش بسیار مهمی در **تنظیم حرکات دستگاه گوارش وحس احشایی** دارد، افزایش ترشح سروتونین ممکن است در ایجاد علائم پس از غذا در مبتلایان به IBS مؤثر باشد و تجویز **آنتاگونیست‌های سروتونین** را در این بیماران توجیه می‌نماید.

مثال **در بیمار ۳۸ ساله‌ای که بعد از رد علل ارگانیک تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر گذاشته شده است، تمام موارد زیر از علل و پاتوفیزیولوژی ایجاد آن هستند، بجز:**

(پرانترنی میان‌دوره ـ دی ۹۹)

الف) Gut motility abnormalities

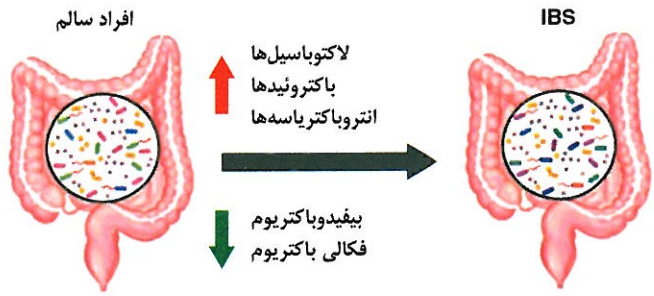
ب) Bile acid malabsorption

ج) H.pylori infection

د) Central Neural dysfunction

توضیح: با توجه به جدول ۲-۶

الف ب ج د



شکل ۲-۶. تغییر در فلور روده مبتلایان به IBS

مثال تمام موارد زیر جزء عوامل خطرساز برای **IBS پس از عفونت** هستند بجز؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) مصرف سیگار | ب) جنس مذکر
ج) مصرف آنتی بیوتیک | د) افسردگی

الف ب ج د

مثال بیماری با علائم **گاستروآنتریت حاد** مراجعه کرده است. کدامیک از موارد زیر شانس ایجاد **سندرم روده تحریک‌پذیر** پس از عفونت را کاهش می‌دهد؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۱۴۰۱)*

الف) سن بالای ۶۰ سال | ب) مصرف سیگار
ج) افسردگی | د) جنس مؤنث

الف ب ج د

چگونگی برخورد تشخیصی با IBS

برای بررسی بیمارانی که علائم تیپیک IBS را بدون تظاهرات هشداردهنده دارند، تست‌های اندکی لازم است، چرا که تست‌های غیرضروری نه فقط **هزینه** بلکه **ضرر** نیز دارند. تشخیص IBS بر اساس وجود علائم بالینی مثبت و Rule out سایر بیماری‌های عضوی دستگاه گوارش می‌باشد. یک **شرح حال دقیق و معاینه بالینی کامل** در اکثر موارد به تشخیص کمک می‌کند.

یک فرد جوان با علائم خفیف، به بررسی‌های تشخیصی اندکی نیاز دارد، در صورتی که یک فرد سالخورده یا بیماری که علائمش به سرعت پیشرفت می‌کند، باید جهت Rule out بیماری‌های اُرگانیک تحت بررسی بیشتری قرار بگیرد.

۱- اکثر بیماران باید **CBC** شوند و تحت **سیگموئیدوسکوپی** قرار گیرند. همچنین **آزمایش مدفوع** از نظر انگل و تخم آن در بیمارانی که **اسهال** دارند، اندیکاسیون دارد.

۲- در بیمارانی که **اسهال پایداری** دارند و با مصرف داروهای ضد اسهال ساده خوب نمی‌شوند، **بیوپسی سیگموئید (به کمک سیگموئیدوسکوپی)** جهت Rule out **کولیت میکروسکوپیک** اندیکاسیون دارد.

۳- در بیمارانی که **بیشتر از ۴۰ سال سن** دارند، باید **باریوم انما با کنتراست هوا**[1] یا **کولونوسکوپی** انجام شود.

۴- در بیمارانی که شکایت اصلی‌شان **اسهال و افزایش گاز** است، باید **کمبود لاکتاز** به کمک **تست تنفسی هیدروژن یا تجویز رژیم فاقد لاکتوز** به مدت **۳ هفته**، Rule out شود.

1- Air contrast barium enema

Platinum Notes

جدول ۳-۶. علائمی که به نفع یا ضرر IBS هستند (۱۰۰٪ امتحانی)

▣ **یافته‌های زیر به نفع تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر است**

۱- درد عودکننده قسمت تحتانی شکم به همراه تغییر در عادات روده‌ای بدون پیشرفت علائم
۲- آغاز علائم در هنگام استرس و مشکلات عاطفی
۳- عدم وجود علائم سیستمیک مثل تب و کاهش وزن
۴- مدفوع کم حجم و بدون خون

▣ **یافته‌های زیر به ضرر تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر می‌باشند**

۱- ظهور اولین علائم بیماری در سنین بالا
۲- سیر پیشرونده بیماری
۳- ادامه یافتن اسهال بعد از ۴۸ ساعت ناشتایی و گرسنگی
۴- وجود اسهال شبانه
۵- استئاتوره
۶- آنمی
۷- ESR بالا
۸- وجود لکوسیت یا خون در مدفوع
۹- حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز

۵- در بیمارانی که **افزایش گاز** به همراه **نفخ** دارند، جهت Rule out **سندرم رشد بیش از حد باکتری** باید **تست تنفسی هیدروژن گلوکز** شوند.

۶- برخی از بیماران مبتلا به IBS با تظاهر غالب **اسهال (IBS-D)** ممکن است در اصل دچار **سیلیاک** باشند. اگر شیوع سیلیاک بیشتر از ۱٪ باشد، انجام **تست سرولوژی** برای تشخیص سیلیاک **منطقی** و اگر شیوع آن بیشتر از ۸٪ باشد، **الزامی** خواهد بود. علائم بیماری سیلیاک با رژیم **فاقد گلوتن** برطرف می‌شود.

۷- در بیمارانی که به صورت همزمان از **سوءهاضمه (دیس‌پپسی)** شکایت دارند، **رادیوگرافی از دستگاه گوارش فوقانی یا ازوفاگوگاسترودئودنوسکوپی** اندیکاسیون دارد.

۸- در بیمارانی که پس از خوردن غذا دچار **درد ربع فوقانی راست شکم (RUQ)** می‌شوند، **سونوگرافی کیسه صفرا** اندیکاسیون دارد.

نکته یافته‌های آزمایشگاهی که بر علیه IBS هستند، عبارتند از:

۱- آنمی
۲- ESR بالا
۳- وجود لکوسیت یا خون در مدفوع
۴- حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز (۱۰۰٪ امتحانی).

تشخیص‌های افتراقی

۱- اگر **اسهال** شکایت اصلی باشد، **احتمال کمبود لاکتاز، سوءمصرف ملین، سوءجذب، سیلیاک، هیپرتیروئیدی، بیماری التهابی روده یا اسهال عفونی** باید Rule out شوند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- اگر **یبوست** شکایت اصلی باشد، **عوارض جانبی بعضی از داروها (آنتی‌کلینرژیک‌ها، داروهای ضد فشار خون و ضد افسردگی)، هیپوتیروئیدی و هیپوپاراتیروئیدی** باید Rule out شوند.

۳- **پورفیری حاد متناوب و مسمومیت با سرب** می‌توانند علائمی شبیه به IBS ایجاد کنند که در این موارد **یبوست دردناک**، علامت غالب است.

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای به علت دفع مدفوع شل و بلغمی که از حدود ۶ ماه قبل شروع شده، مراجعه کرده است. سابقه کاهش وزن ندارد. CBC و ESR و Stool exam طبیعی بوده است. اقدام بعدی شما کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

الف) باریوم انما
ب) رکتوسیگوئیدسکوپی و بیوپسی
ج) ترانزیت روده کوچک
د) CT-Scan شکم و لگن

الف **ب** ج د

مثال بیماری با اسهال و یبوست متناوب مراجعه کرده است. اسهال کم حجم و بدون خون است. همچنین از درد در قسمت تحتانی شکم شاکی است که با دفع بهبود می‌یابد. کاهش وزن نداشته و از نظر سابقه فامیلی بیماری گوارشی، منفی است. آزمایشات اوّلیه شامل CBC, Stool exam, ESR نرمال هستند. وجود کدامیک از موارد زیر به ضرر تشخیص احتمالی می‌باشد؟

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)

الف) وجود درد شکم شبانه
ب) نفخ و اتساع شکم پس از غذا
ج) شروع علائم قبل از ۴۵ سالگی
د) وجود اسهال شبانه

الف ب ج **د**

مثال بیمار خانم ۲۵ ساله‌ای است که با درد زیر شکم و اسهال از ۹ ماه قبل مراجعه کرده است. بیمار از نفخ شکم و احساس عدم تخلیه کامل مدفوع نیز شاکی است. اسهال بیمار خونی نیست و اسهال شبانه نیز ندارد و کاهش وزن نیز ندارد. بیمار ذکر می‌کند گاهی برای اسهال لوپرامید مصرف می‌کند که بهبود کامل نیافته است. در بررسی اوّلیه بیمار کدام اقدام تشخیصی زیر مناسب نمی‌باشد؟ *(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ سئوال مشترک تمام قطب‌ها)*

الف) تست‌های بررسی مدفوع
ب) سرولوژی سلیاک
ج) رکتوسیگموئیدوسکوپی و بیوپسی
د) آندوسکوپی و بیوپسی دئودنوم

الف ب ج **د**

مثال خانمی ۴۲ ساله با احساس نفخ شکم، یبوست و ناراحتی در شکم که با اجابت مزاج بهبودی قابل توجه دارد، از حدود ۸ ماه پیش مراجعه کرده است. وی شروع علائم خود را مرتبط با فوت مادر خود می‌داند که پس از آن به مدت سه ماه دچار افسردگی شده بوده است. در این مدت آزمایشات متعددی درخواست شده است که همگی در محدوده نرمال بوده است. کدام راهکار زیر برای بیمار پیشنهاد می‌گردد؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) شروع پسیلیوم و پیگیری بیمار
ب) ارجاع جهت روان درمانی
ج) ارجاع جهت کولونوسکوپی
د) انجام تست ترانزیت کولون

الف ب **ج** د

درمان



▣ مشاوره و تغییر رژیم غذایی: اطمینان‌بخشی به بیمار و تغییر رژیم غذایی بسیار مهم هستند. به کمک یک شرح‌حال غذایی می‌توان بیماران را تشویق کرد تا هر غذایی که به نظر می‌رسد علائم بیماری را ایجاد می‌کند از رژیم غذایی خود خارج کند.

۱- **قهوه، دی‌ساکاریدها، حبوبات و کلم**، ممکن است علائم را تشدید کنند.

۲- خوردن بیش از اندازه **فروکتوز و شیرین‌کننده‌های مصنوعی مثل سوربیتول یا مانیتول** ممکن است موجب **اسهال، دردهای کرامپی و نفخ** شوند.

۳- باید بیماران را از خوردن **رژیم‌های فاقد مواد مغذی** منع کرد.

۴- غذاهای حاوی **FODMAP (غذاهای حاوی اُولیگوساکارید، دی‌ساکارید، منوساکارید و پلی‌اُل قابل تخمیر)** برای IBS مضر هستند. مصرف FODMAP مثل لاکتوز، فروکتوز یا سوربیتول موجب تولید **گاز و اسهال** می‌شوند. مصرف رژیم غذایی با FODMAP کم موجب کاهش علائم IBS می‌شود.

! توجه غذاهایی که حاوی FODMAP هستند، عبارتند از: سیب، گیلاس، مانگو (انبه)، گلابی، هندوانه، هلو، خرمالو، زردآلو، آووکادو، توت سیاه، شلیل، آلو، نخود فرنگی، مارچوبه، کلم بروکلی، پیاز، چغندر، کنگر، شیر، ماست، بستنی، خامه، پنیرهای Soft، حبوبات، عدس، نخود، عسل، سوربیتول، مانیتول، زایلیتول، ایزومالت و مالتیتول

▣ داروهای افزایش‌دهنده حجم مدفوع: رژیم غذایی پرفیبر و مواد حجم دهنده مدفوع مثل سبوس (Bran) یا کلویید هیدروفیل در درمان IBS استفاده می‌شوند. فیبر با جذب آب موجب **افزایش حجم مدفوع** و **افزایش سرعت ترانزیت کولون** در اغلب بیماران می‌شود. در برخی مبتلایان به IBS با اسهال غالب، فیبر می‌تواند موجب **کاهش سرعت ترانزیت کولون** شود. همچنین ممکن است فیبرها بر روی الیاف آوران حسی روده اثر مثبت داشته باشند. **فیبرهای محلول** (مانند **پسیلیوم**) در مقایسه با فیبرهای نامحلول (مانند سبوس گندم) کمتر موجب نفخ و اتساع شکم می‌شوند. فیبرها باید با دوز کم شروع شده و به تدریج طی چند هفته دوز آنها افزایش داده شود تا به سطح هدف ۲۰ تا ۳۰ گرم در روز برسد. حتی در این حالت نیز ممکن است فیبر موجب تشدید نفخ، گاز، یبوست و اسهال شود.

! توجه مبتلایان به **یبوست ناشی از دارو** یا **کاهش سرعت ترانزیت کولون** معمولاً به مصرف فیبر پاسخ نمی‌دهند.

▣ آنتی‌اسپاسمودیک‌ها

● **آنتی‌کلینرژیک‌ها:** داروهای آنتی‌کلینرژیک، کرامپ‌های دردناک ناشی از اسپاسم روده را به صورت موقت کاهش می‌دهند. بهترین روش برخورد با درد پس از خوردن غذا، مصرف آنتی‌اسپاسمودیک‌ها **۳۰ دقیقه قبل از هر وعده غذایی** می‌باشد. مناسب‌ترین آنتی‌کلینرژیک، **دی‌سیکلومین** است.

● **روغن نعناع:** روغن نعناع نیز می‌تواند موجب بهبود **کرامپ شکم، درد شکم** و **علائم IBS** شود. شایع‌ترین عارضه آن، **سوزش سر دل** بوده که اغلب خفیف و گذرا است.

▣ داروهای ضداسهال

● **لوپرامید: داروهای اُوپیوئیدی با اثر محیطی** داروهای انتخابی اوّلیه برای IBS با تظاهر اسهال هستند. هنگامی که **اسهال شدید** است بخصوص در **اسهال بدون درد**، می‌توان از دوز پائین **لوپرامید** به میزان **۲ تا ۴ میلی‌گرم** هر **۴ تا ۶ ساعت** تا حداکثر **۱۲ میلی‌گرم در روز** استفاده کرد. با این وجود تجویز لوپرامید با دوز بالا می‌تواند موجب **کرامپ شکمی** شود زیرا **انقباضات سگمنتال کولون** را افزایش می‌دهند.

● **کلستیرامین:** داروی ضداسهال دیگری که در IBS به کار می‌رود، کلستیرامین است، چراکه ۳۰٪ از مبتلایان به IBS با تظاهر **اسهال**، مبتلا به **سوءجذب اسیدهای صفراوی** هستند، به همین دلیل **کلستیرامین** در آنها مؤثر است.

▣ داروهای ضدافسردگی: داروهای ضدافسردگی علاوه بر اثرات بالابرنده خلق، چندین اثر فیزیولوژیک نیز دارند که می‌توانند در سندرم روده تحریک‌پذیر مؤثر باشند.

۱- **ضدافســردگی‌های سه حلقه‌ای (ایمی‌پرامین و دزی‌پرامین)** در IBS مؤثر هستند.

۲- در مبتلایان به IBS که اسـهال غالب اسـت، **ایمی‌پرامین** بسیار مفید می‌باشد.

۳- **پاروکسـتین** که یک مهارکننده انتخابی بازجذب سـروتونین (SSRI) اسـت، زمان عبور غذا از دهان تا سکوم را سرعت بخشـیده و ممکن است در مبتلایان با تابلوی غالب **یبوست** مفید باشد.

۴- **سـیتالوپرام** از داروهای SSRI بوده و درک دیستانسـیون رکتوم را کم کرده و موجب کاهش پاسـخ معدی کولونی در افراد سـالم می‌شـود. در یک مطالعه کوچک نشان داده شد که سیتالوپرام **درد** را کاهش می‌دهد ولی در یک کارآزمایـی بالینی تجویز ۲۰mg در روز سـیتالوپرام به مدت ۴ هفته در درمان افراد غیرافسرده مبتلا به IBS **فرقی با Placebo نداشت**. لذا اثربخشی SSRIها در درمان IBS احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد.

! توجه به طور کلی **ضد افسـردگی‌های سه حلقه‌ای** در IBS با تظاهر غالب **اسهال** و **SSRIها** در IBS با تظاهر غالب **یبوست** به کار برده می‌شوند.

▣ درمان ضد تولید گاز (نفخ): درمان‌های ضد تولید گاز در اغلب موارد موفق نیستند مگر بیمار واضحاً **بلع هوا (آئروفاژی)** یا **کمبود دی‌ساکاریداز** داشته باشـد. به بیماران توصیه می‌شود به **آهسـتگی غذا بخورند، آدامس نجوند و نوشـابه‌های گازدار نخورند**. اجتناب از خـوردن غذاهایی که ایجادکننده نفخ هستند، کاهش وزن و مصرف شـارکول فعال، روش‌های درمانی بی‌خطر ولی اثبات نشده‌ای هستند. به نکات زیر توجه کنید:

۱- اگر سـندرم‌های روده‌ای مثل **IBS یا یبوسـت** بهبـود یابند، نفخ کم می‌شود.

۲- اگر نفخ شـکم با **اسهال** توام باشـد و بعد از مصرف **لبنیات، میوه تازه، سبزیجات و آب میوه** شـدت پیدا کند، **ارزیابی بیشتر** یا **حذف آزمایشی عوامل مشکوک از رژیم غذایی** اندیکاسیون دارد.

۳- در مبتلایان به IBS با علامت غالب نفخ، **آنتی‌بیوتیک‌ها** ممکن اسـت کمک‌کننده باشد.

۴- کاهش غذاهای حاوی **FODMAP**، موجب کم شدن گاز و نفخ می‌شود.

۵- **بینو (Beano)** که یک محلول β ـ گلیکوزیداز خوراکی است، **عبور گاز از رکتوم را بدون کاهش نفخ و درد کم می‌کند.**

۶- آنزیم‌های پانکراس موجب **کاهش نفخ، گاز و احسـاس پری شـکم در حین و بعد از مصرف غذاهای پرچرب و پرکالری** می‌شوند.

▣ تغییر فلور میکروبی روده: چـون تغییر فلور میکروبی (Dysbiosis) ممکـن اسـت در پاتوژنـز IBS دخیـل باشـد، اسـتفاده از **پره‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها** و **تغییر رژیم غذایی** مورد توجه قرار گرفته‌اند.

● **آنتی‌بیوتیک‌هـا:** در گروهی از مبتلایان بـه IBS، تجویز **آنتی‌بیوتیک** مفید اسـت. **ریفاکسـیمین** که یک آنتی‌بیوتیک خوراکـی و غیرقابل جذب اسـت، بیش از سـایر آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان IBS به کار برده شده است. ریفاکسیمین با دوز ۵۵۰mg، دو بار در روز موجب بهبود علائم IBS می‌شود. تنهـا آنتی‌بیوتیکی که اثراتش بر روی علائم IBS بعـد از قطع دارو نیز ادامه می‌یابد، **ریفاکسیمین** است. **نئومایسین** با دوز ۵۰۰mg، دو بار در روز به مدت ۱۰ روز نیز در بهبود علائم IBS مؤثر است.

● **پره‌بیوتیک‌ها:** ترکیبـات غذایی **غیرقابل هضمی** هسـتند که رشـد و یا فعالیت باکتری‌های دسـتگاه گوارش را تحریـک می‌کنند. علائم IBS با مصرف پره‌بیوتیک نه تنها بهتر نمی‌شود بلکه **بدتر** می‌شود.

● **پروبیوتیک‌ها:** حاوی **میکروارگانیسم‌های زنده** هستند که اگر به میزان کافی مصرف شوند، اثرات مفیدی بر روی سلامت میزبان دارند. پروبیوتیک‌ها موجب کاهـش قابل ملاحظـه **درد و نفـخ** در مبتلایان به IBS می‌شـوند. پروبیوتیک‌های حاوی **بیفیدوباکتریوم** و **لاکتوباسـیل اسیدوفیلوس** در رفع درد و نفخ مؤثر هستند.

▣ رژیم غذایـی با FODMAP پائین: چون رژیم غذایی با FODMAP بالا موجب شروع علائم IBS می‌شـود، رژیم‌های حاوی FODMAP پائین موجب رفع علائم IBS می‌گردند.

۱- رژیم غذایی حاوی **FODMAP پائین**، موجب بهبود علائم IBS در **۵۰ تا ۸۰٪** بیماران می‌شـود؛ به همین دلیل، حمایت‌های شدیدی در خصوص رژیم غذایی با FODMAP پائین به عنوان **خط اوّل درمان IBS** وجود دارد.

۲- از آنجایی که ۲۰ تا ۵۰٪ بیمـاران به رژیم غذایی حاوی FODMAP پائین پاسـخ نمی‌دهند، باید در ابتدای درمان این بیماران شناسایی شوند. **ارزیابی اسـیدهای اُرگانیک قابل تبخیر در مدفوع** به شناسایی بیمارانی که به رژیم حاوی FODMAP پائین پاسخ می‌دهند، کمک می‌کند.

▣ آگونیسـت‌ها و آنتاگونیست‌های رسـپتور سروتونین: رسپتورهای HT3-5 و HT4-5 در سرتاسر دستگاه گوارش یافت می‌شوند.

● **پروکالوپراید (Prucalopride):** پروکالوپراید یک **آگونیست انتخابی 5-HT4** اسـت که برای درمان مبتلایان به **یبوسـت مزمن** تائید شـده است. شایع‌ترین عوارض این دارو، **سردرد، تهوع و اسهال** بوده که اغلب گذرا هستند. این دارو برخلاف تگاسرود (آگونیست قدیمی‌تر HT4-5) موجب عوارض قلبی عروقی مهمی نمی‌شود.

● **تگاسـرود:** این دارو نیز **آگونیسـت رسـپتور 5-HT4** بوده که موجب تقویت حرکات پریستالتیسـم روده می‌شود. تگاسـرود در مبتلایان به IBS با تابلوی **یبوسـت**، موجب بهبود **درد شـکم، یبوسـت و نفخ** می‌شـود. عارضه جانبی اصلی تگاسرود، **اسهال** اسـت. تگاسرود به علت **عوارض قلبی ـ عروقی** در سال ۲۰۰۷ از بازار جمع‌آوری گردید؛ اما در سال ۲۰۱۹، برای استفاده در **زنان جوان‌تر از ۶۵ سـال** که سابقه بیماری ایسـکمیک قلبی نداشته و حداکثر یک ریسک فاکتور قلبی ـ عروقی دارند، مورد تائید قرار گرفت.

▣ داروهای محرک ترشح: این داروها با افزایش جریان خروجی یون‌ها و آب به لومن روده موجب تقویت حرکات روده و تسهیل دفع مدفوع می‌شوند.

● **فعال‌کننده‌های کانال کلر: لوبی‌پروستون** یک اسید چرب دوحلقه‌ای مشتق شده از **پروستاگلندین E1** بوده که موجب فعال شدن **کانال‌های کلر نوع ۳** در سطح آپیکال (لومنی) آنتروسیت‌ها (سلول‌های اپی‌تلیال روده) می‌شود. با باز شدن این کانال‌ها، ترشح کلر به روده افزایش یافته و به دنبال آن سدیم و آب نیز وارد لومن روده می‌شوند. لوبی‌پروستون خوراکی در درمان مبتلایان به **IBS با تظاهر غالب اسهال** به کار برده شده و بسیار مؤثر است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. دوز مصرفی این دارو **۲۴ میلی‌گرم ۲ بار در روز** است. این دارو به خوبی تحمل شده و مهم‌ترین عوارض آن، **تهوع** و **اسهال** است.

● **آگونیسـت‌های گوانیـلات سـیکلاز-C: لیناکلوتاید** و **پلکاناتاید** آگونیست‌های GC-C با جذب اندک هستند که موجب افزایش cGMP در سطح لومنی آنتروسیت‌ها و تحریک ترشح مایع به لومن روده می‌شود.

۱- **لیناکلوتایـد** موجب کاهش یبوسـت و درد شده و برای درمان **یبوست** در مبتلایان به **IBS-C (IBS با تظاهر غالب یبوسـت)** مورد تائید قرار گرفته است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- **پلکاناتاید** بـا دوز ۳ میلی‌گرم یکبار در روز برای درمان **یبوسـت مزمن** تائید شده است.

● **Tenapanor**: یک **مهارکننده تبادل سدیم-هیدروژن نوع ۳** در روده است که با دوز ۵۰ میلی‌گرم دودر روز برای درمان یبوست در مبتلایان به **IBS-C (IBS با تظاهر غالب یبوست)** مؤثر است.

■ **ملین‌های اسموتیک:** ملین‌های اسموتیک مانند **سیترات منیزیوم** یا **فسفات سدیم** و **کربوهیدرات‌های غیرقابل جذب**، فرآورده‌های **هیپرتونیک** هستند که از طریق فرآیند اسمز، موجب افزایش ترشح مایع به لومن روده، نرم شدن مدفوع و افزایش حرکات روده می‌شوند. در مقابل، **پُلی‌اتیلن گلیکول (PEG)** یک فرآورده **ایزواسموتیک** بوده که با **شستشوی حجم بالا** موجب افزایش حرکات روده می‌شود. ملین‌های اسموتیک موجب بهبود **یبوست مزمن** می‌شوند.

۱- مصرف مزمن هیدروکسید منیزیوم موجب **هیپرمنیزیمی** در مبتلایان به **نارسایی کلیه** می‌شود.

۲- مصرف مکرر فسفات سدیم به علت خطر **هیپرفسفاتمی، هیپوکلسمی و هیپوکالمی** توصیه نمی‌شود.

۳- در مطالعات انجام شده، **PEG** نسبت به لاکتولوز، اثربخشی بیشتری در افزایش تعداد دفعات مدفوع و کاهش درد شکم دارد.

۴- در بین کربوهیدرات‌های غیرقابل جذب، **لاکتولوز** و **سوربیتول** اثرات مشابهی دارند؛ اما متابولیسم این کربوهیدرات‌ها توسط باکتری‌ها موجب **تولید گاز** و **درد شکم** می‌شود. به همین دلیل نمی‌توان از آنها به مدت طولانی استفاده کرد (**جدول ۴-۶**).

خلاصه

استراتژی درمان در IBS بستگی به شدت بیماری دارد (**جدول ۵-۶**).

■ **مبتلایان به IBS با علائم خفیف:** اکثر مبتلایان به IBS علائم خفیف دارند که معمولاً توسط **پزشکان عمومی** درمان می‌شوند. این بیماران مشکلات سایکوسوشیال کمی داشته یا اصلا ندارند و اغلب درصدد درمان نیستند. درمان این گروه شامل **آموزش، اطمینان‌بخشی و تغییر رژیم غذایی و Lifestyle** است.

■ **مبتلایان به IBS با علائم متوسط:** گروه کوچکتری از بیماران علائم متوسطی دارند که معمولاً علائم متناوب و گهگاهی بوده و به تغییرات فیزیولوژیک دستگاه گوارشی مثل تشدید علائم با **خوردن یا استرس** و تسکین با **اجابت مزاج** بستگی دارد. درمان این گروه شامل داروهای مؤثر بر GI مثل **آنتی‌اسپاسمودیک‌ها، داروهای ضداسهال و داروهای جدید مؤثر بر سروتونین روده** می‌باشند.

۱- بیماران با تظاهر غالب **یبوست** را با افزایش مصرف فیبر و تجویز **داروهای اسموتیک (مثل پلی‌اتیلن گلیکول)** درمان می‌کنند.

۲- در یبوست شدید از **فعال‌کننده‌های کانال کلر (لوبی‌پروستون)** یا **آگونیست‌های GC-C (لیناکلوتاید یا پلکاناتاید)** استفاده می‌شود.

۳- در بیمارانی که علائم غالب آنها **گاز و نفخ** است، **رژیم غذایی با FODMAP پائین** می‌تواند علائم را به طرز قابل توجهی کم کند. همچنین در این بیماران **پروبیوتیک‌ها** و **ریفاکسیمین** نیز مؤثر هستند.

■ **مبتلایان به IBS با علائم شدید:** درصد اندکی از مبتلایان به IBS علائم شدید و مقاوم دارند. این گروه غالباً در **مراکز Referal** مشاهده شده و اغلب، درد و مشکلات سایکوسوشیال پایداری دارند. این بیماران با **داروهای ضدافسردگی و سایر درمان‌های سایکولوژیک** درمان می‌شوند.

جدول ۴-۶. داروهایی که جهت رفع علامت غالب در IBS استفاده می‌شوند.

علامت	دارو
■ اسهال	لوپرامید کلستیرامین آلوسترون[1]
■ یبوست	سبوس پسیلیوم متیل سلولز کلسیم پُلی‌کربوفیل شربت لاکتولوز سوربیتول ۷۰٪ پُلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ لوبی‌پروستون (Amitiza) هیدروکسید منیزیوم لیناکلوتاید (پلکاناتاید) پروکالوپراید
■ درد شکم	شُل‌کننده عضله صاف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)
■ گاز و نفخ	رژیم غذایی با FODMAP پائین پروبیوتیک‌ها ریفاکسیمین

۱) فقط در آمریکا وجود دارد.

جدول ۵-۶. طیف شدت بیماری در IBS

	خفیف	متوسط	شدید
■ **علائم بالینی**			
شیوع	٪۷۰	٪۲۵	٪۵
ارتباط با فیزیولوژی روده	+++	++	+
علائم دایمی	۰	+	+++
مشکلات روانی ـ اجتماعی	۰	+	+++
■ **احتیاج به مراقبت‌های بهداشتی**	+	++	+++
■ **نوع مرکز درمانی**	اوّلیه	تخصصی	ارجاعی (Referal)

! توجه رژیم غذایی با **FODMAP پائین** در رفع علائم IBS متوسط تا شدید بسیار مؤثر بوده و ممکن است در آینده خط اوّل درمان این بیماران شود.

مثال **خانم ۲۵** خانم ۲۴ ساله‌ای که با **درد شکم** از ۶ ماه قبل مراجعه کرده است. درد بیمار در ناحیه **هیپوگاستر** بوده و هفته‌ای یک تا دو بار می‌باشد و بیمار ذکر می‌کند که با **دفع مدفوع** بهبود می‌یابد. مدفوع بیمار **آبکی** و حاوی بلغم و فاقد خون می‌باشد. CBC و آزمایش مدفوع و کولونوسکوپی بیمار طبیعی است. مناسب‌ترین اقدام درمانی در این بیمار کدام است؟

(پرانترنی ـ شهریور ۹۹)

الف) درمان با مترونیدازول خوراکی

ب) درمان با استروئید خوراکی

ج) رژیم غذایی فاقد گلوتن

د) درمان با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای

الف | ب | ج | **د**

مثال بیمار خانم ۳۷ ساله‌ای است که با درد زیر شکم و اسهال خفیف از ۶ ماه قبل مراجعه نموده است. درد بیمار با مدفوع کردن بهتر می‌شود. کاهش وزن، خون در مدفوع، درد شبانه را متذکر نیست. کلیه آزمایش‌ها، کولونوسکوپی و نمونه‌برداری در حد طبیعی است. کدام داروی زیر را توصیه می‌کنید؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان - تیر۹۵)

الف) Imipramine
ب) Lubiprostone
ج) Linaclotide
د) Paroxitine

الف ب ج د

مثال در درمان دارویی بیماران سندرم روده تحریک‌پذیر، تجویز کدامیک نادرست است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز - تیر۹۵)*

الف) Psylium در بیماران IBS-Constipation
ب) Amitryptiline در بیماران IBS-Pain
ج) Linaclotide در بیماران IBS-Diarrhea
د) Lubiproston در بیماران IBS-Constipation

الف ب ج د

مثال خانم ۲۶ ساله به علت درد شکمی و یبوست گهگاهی همراه با نفخ شکمی و احساس عدم دفع کامل مدفوع از یکسال قبل مراجعه نموده است. بیمار ذکر می‌کند در هفته ۳-۲ بار دردهای شکمی دارد که با اجابت مزاج بهتر می‌شود. تمام اقدامات درمانی زیر صحیح است، بجز:

(پرانترنی میان‌دوره - دی ۹۷)

الف) پسیلیوم
ب) مهارکننده رسپتور سروتونین
ج) پروبیوتیک
د) کلستیرامین

الف ب ج د

مثال خانم ۲۳ ساله بدون سابقه بیماری با درد شکم و دوره‌های اسهال و یبوست متناوب از ۲ سال قبل، که از ۶ ماه قبل هفته‌ای ۲-۱ بار درد شکم و نفخ شدید و احساس عدم تخلیه مدفوع و یبوست داشته، مراجعه کرده است. درد شکم با اجابت مزاج بهتر می‌شود. برای درمان نفخ بیمار تمام موارد زیر صحیح است، بجز: *(پرانترنی - شهریور۱۴۰۰)*

الف) ضدافسردگی SSRI
ب) پروبیوتیک
ج) رژیم Low FODMAP
د) ریفاکسیمین

الف ب ج د

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- سندرم روده تحریک‌پذیر با **درد شکمی (حداقل ۱ روز در هفته در ۳ ماه گذشته)** تظاهر می‌یابد که این علائم با **اجابت مزاج بهتر شده** یا اینکه همراه با **تغییر در دفعات یا قوام مدفوع (اسهال یا یبوست)** می‌باشد. این بیماری در **زنان** شایع‌تر است.

۲- سندرم روده تحریک‌پذیر ممکن است با **عفونت‌های گوارشی** شعله‌ور شود به این نوع، **IBS بعد از عفونت** گفته می‌شود. IBS بعد از عفونت در **زنان و جوانان** شایع‌تر است.

۳- **سن بالاتر از ۶۰ سال** اثر **محافظتی** در مقابل **IBS بعد از عفونت** دارد؛ در صورتی که **درمان با آنتی‌بیوتیک** موجب **افزایش** ریسک IBS بعد از عفونت می‌شود.

۴- باکتری‌هایی که در **IBS بعد از عفونت** نقش دارند، عبارتند از: **کامپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا**

۵- فلور روده مبتلایان به IBS تغییر می‌کند، به طوری که لاکتوباسیل‌ها، باکتروئیدها و انتروباکتریاسه‌ها **افزایش** و بیفیدوباکتریوم و فکالی باکتریوم **کاهش** می‌یابد.

۶- در مبتلایان به IBS که **بیشتر از ۴۰ سال** دارند حتماً باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

۷- در بیمارانی که IBS آنها علامت غالبش **اسهال و افزایش گاز** است، باید **کمبود لاکتاز** در آنها به کمک **تست تنفسی هیدروژن** یا **تجویز رژیم فاقد لاکتوز به مدت ۳ هفته** Rule out شود.

۸- بعضی از بیماران مبتلا به IBS با تظاهر غالب اسهال (IBS-D) ممکن است دچار **سیلیاک** باشند. اگر شیوع سیلیاک بیشتر از ۱٪ باشد، انجام **تست سرولوژی** برای تشخیص سیلیاک **منطقی** و اگر شیوع آن بیشتر از ۸٪ **الزامی** خواهد بود.

۹- یافته‌های آزمایشگاهی که بر علیه IBS هستند، عبارتند از:

الف) آنمی

ب) ESR بالا

ج) وجود لکوسیت یا خون در مدفوع

د) حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز

۱۰- **تگاسرود** به علت عوارض قلبی عروقی فقط در **زنان جوان‌تر از ۶۵ سال** که سابقه بیماری ایسکمیک قلبی نداشته و حداکثر یک ریسک فاکتور قلبی عروقی دارند، به کار برده می‌شود.

۱۱- **لوبی‌پروستون** در درمان IBS با تظاهر غالب **یبوست** به کار برده می‌شود.

۱۲- **لیناکلوتاید** و **پلکاناتاید** که **آگونیست GC-C** هستند، در درمان **یبوست** در بیماران مبتلا به **IBS-C** به کار برده می‌شوند.

۱۳- از **لوپرامید** و **کلستیرامین** در درمان اسهال بیماران مبتلا به IBS-D استفاده می‌شود.

۱۴- ۳۰٪ از مبتلایان به IBS که با اسهال تظاهر می‌یابند، مبتلا به **سوءجذب اسیدهای صفراوی** هستند، به همین دلیل **کلستیرامین** در آنها مؤثر است.

۱۵- در مبتلایان به IBS که علائم غالب آنها گاز و نفخ است از روش‌های درمانی زیر استفاده می‌شود:

الف) رژیم غذایی با FODMAP پائین (بسیار مؤثر)

ب) پروبیوتیک‌ها

ج) ریفاکسیمین

۷

بیماری‌های التهابی روده

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۷

- **درصد سئوالات فصل ۷ در ۲۰ سال اخیر: ۶/۵٪**
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

۱- افتراق کولیت اولسرو از کرون به کمک جدول ۲-۷، **۲**- تظاهرات خارج روده‌ای IBD، **۳**- پیگیری جهت ابتلا به کانسر به‌ویژه در کولیت اولسرو با کولونوسکوپی، **۴**- درمان بیماری‌های التهابی روده

انواع و اپیدمیولوژی

▣ **انواع:** بیماری‌های التهابی روده (IBD) شامل دو بیماری زیر هستند:

۱- کولیت اولسرو

۲- بیماری کرون

▣ **اپیدمیولوژی:** اگرچه بیماری التهابی روده در بعضی از **نژادها** شایع‌تر است؛ ولی در **هر نژاد و قومی** مشاهده می‌شود. IBD در هر سنی ممکن است رخ دهد، اما پیک سنی **کولیت اولسرو** بین **۳۰ تا ۴۰ سالگی** و پیک سنی **بیماری کرون** بین **۲۰ تا ۳۰ سالگی** است. پیک سنی دیگر کولیت اولسرو، بین **۶۰ تا ۷۰ سالگی** است. میزان بروز و شیوع IBD در هر دو جنس برابر است.

توجه در گذشته تصور می‌شد که شیوع کولیت اولسرو بیشتر است؛ اما با افزایش بروز بیماری کرون، این روند معکوس شده و در حال حاضر، **بیماری کرون** اندکی شایع‌تر از کولیت اولسرو است.

توجه میزان بروز و شیوع IBD، تحت تاثیر **عوامل محیطی** و **ژنتیکی** است.

اتیولوژی

علت بیماری‌های التهابی روده **نامشخص** بوده ولی ترکیبی از **عوامل ژنتیک**، **ایمونولوژیک**، **عفونت و عوامل محیطی** در ایجاد آن نقش دارند. همچنین براساس تحقیقات اخیر بین **میکروبیوم انسانی** و **اختلال عملکرد سیستم ایمنی** در مبتلایان به IBD رابطه‌ای وجود دارد.

▣ **فاکتورهای ژنتیک:** تقریباً ۵ تا ۲۰٪ از مبتلایان به IBD، **اقوام درجه یک مبتلا** دارند. شانس ابتلا به IBD در بستگان درجه اوّل **۱۰ تا ۱۵ برابر** افزایش می‌یابد. **سابقه مثبت خانوادگی** در **بیماری کرون** بیشتر از کولیت اولسرو بوده به همین علت می‌توان گفت که **فاکتورهای ژنتیکی** در بروز بیماری کرون نقش بیشتری دارند.

۱- پُلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در **ژن NOD2** می‌توانند با **IBD عارضه‌دار (انسداد ایلئوم و بیماری نافذ)** همراه باشند.

۲- بیمارانی که دارای واریان‌های **ژن IL-12** هستند، ممکن است زودتر به **جراحی** نیاز پیدا کنند.

▣ **فاکتورهای ایمنولوژیک:** IBD به علت **واکنش کنترل‌نشده سیستم ایمنی** به باکتری‌های روده‌ای یا میکروبیوم انسانی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی رخ می‌دهد. به عبارت دیگر در IBD، **تعادل هموستاتیک** به هم می‌خورد و فعالیت سیستم ایمنی افزایش می‌یابد. فاکتورهای ایمنولوژیکی که در بیماری‌های التهابی روده نقش دارند را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

۱- در گذشته تصور می‌شد که سلول‌های TH1 با بیماری کرون و TH2 با کولیت اولسرو ارتباط دارند؛ اما امروزه مشخص شده است که هر دو نوع سلول **TH1** و **TH2** در ایجاد بیماری کرون و کولیت اولسرو نقش دارند.

۲- **سلول‌های TH17** با تولید **IL-6** و **IL-17** نقش مهمی در ایجاد التهاب دارند.

۳- **رسپتور IL-23** که در سطح سلول‌های TH17 به وفور یافت می‌شود، احتمالاً در تشدید التهاب در هر دو بیماری کرون و کولیت اولسرو مؤثر است.

▣ **عوامل محیطی:** عوامل محیطی در پاتوژنز IBD نقش دارند، چرا که بیماری‌های التهابی در **کشورهای صنعتی** شایع‌تر هستند و میزان شیوع آن در **کشورهای در حال صنعتی شدن** رو به افزایش است.

- **بهداشت:** **رعایت نکردن بهداشت، آلودگی غذا و زندگی در مناطق پرجمعیت** به ویژه در سنین پائین شانس ابتلا به **عفونت‌های کرمی** را بالا می‌برند. این عفونت‌ها با افزایش تولید **IL-10** و **Transforming growth factor β** موجب **پیشگیری از التهاب روده** می‌شوند.

- **سیگار:** تنها فاکتور محیطی که به وضوح با بیماری‌های التهابی روده همراهی دارد، **سیگار** است.

۱- سیگار نقش محافظتی در مقابل **کولیت اولسرو** دارد؛ به طوری که **سن** آغاز بیماری در افراد سیگاری **بالاتر** و علائم بیماری **خفیف‌تر** بوده و نیاز به سرکوب ایمنی و جراحی در آنها کمتر است. قطع سیگار می‌تواند موجب تشدید کولیت اولسرو شود.

۲- برعکس، مصرف سیگار، ریسک ابتلا به **کرون** را ۲ برابر افزایش داده و سن آغاز بیماری در بیماران سیگاری، **پائین‌تر** است. تماس غیرمستقیم با دود سیگار نیز ممکن است این خطر را افزایش دهد. تعداد حملات تشدید بیماری کرون، نیاز به سرکوب ایمنی، جراحی و عود پس از جراحی در بیماران سیگاری بیشتر است.

● **تغذیه**

۱- مصرف زیاد **قندهای فرآوری‌شده** (مانند شکر، آبنبات، کیک و کلوچه) و مصرف کم **فیبر**، **میوه‌جات** و **سبزیجات خام** یکی از ریسک فاکتورهای **بیماری کرون** است. مصرف زیاد قند می‌تواند با اثر بر فلور میکروبی روده، موجب تولید مواد پیش‌التهابی شود.

۲- مصرف **گوشت حیوانی** و **رژیم غذایی غربی** شانس ابتلا به بیماری کرون را افزایش می‌دهد.

۳- **چاقی** نیز با ایجاد بیماری کرون ارتباط دارد؛ اما هنوز مشخص نشده است که آیا بین این دو رابطه علت و معلولی وجود دارد یا خیر.

● **کانابیس:** در حال حاضر هیچ شواهدی وجود ندارد که نشان دهد بین مصرف کانابیس و بیماری‌های التهابی روده ارتباط وجود دارد؛ اما مطالعات همچنان ادامه دارد.

● **داروها:** **NSAIDs** مهم‌ترین داروهایی هستند که با ایجاد و تشدید بیماری التهابی روده ارتباط دارند. داروهای دیگری که احتمالاً با IBD ارتباط دارند، شامل **OCP**، **درمان جایگزینی هورمونی (HRT)** و **آنتی‌بیوتیک‌ها** هستند، اما شواهد مربوط به این داروها به اندازه NSAIDها قوی نیست.

● **عفونت‌ها**

۱- **مایکوباکتریوم آویوم (زیرگونه پاراتوبرکلوز)** با **بیماری کرون** ارتباط دارد اما این رابطه ثابت نشده است.

۲- **سالمونلا، کمپیلوباکتر و ویروس سرخک** نیز شانس ابتلا به بیماری‌های التهابی روده را افزایش می‌دهند اما هنوز رابطه آنها ثابت نشده است.

● **سایر ریسک فاکتورها:** **استرس، اضطراب، افسردگی، الگوی نامناسب خواب** و **زندگی بی‌تحرک** نیز ممکن است با بیماری التهابی روده ارتباط داشته باشند ولی هنوز رابطه آنها ثابت نشده است.

تظاهرات روده‌ای کولیت اولسرو

کولیت اولسرو با **التهاب مزمن سطح مخاط رکتوم (پروکتیت)** مشخص می‌شود و به سمت پروگزیمال روده بزرگ به شکل **پیوسته** گسترش می‌یابد. علائم اوّلیه کولیت اولسرو در اکثر مبتلایان به صورت **اسهال**، **درد شکم**، **فوریت در دفع مدفوع**، **خونریزی رکتال و دفع موکوس از رکتوم** است. تقریباً ۴۰ تا ۵۰٪ بیماران فقط **پروکتیت** یا **پروکتوسیگموئیدیت** دارند. ۳۰ تا ۴۰٪ مبتلایان، **بیماری گسترش‌یابنده به خم طحالی (کولیت چپ)** و ۲۰ تا ۲۵٪ باقیمانده، **پان‌کولیت** دارند.

▣ **سیر بالینی:** سیر بالینی تیپیک به شکل مزمن و با **شعله‌وری‌های متناوب (Exacerbations)** بوده که با **دوره‌های رمیشن** دنبال می‌شود.

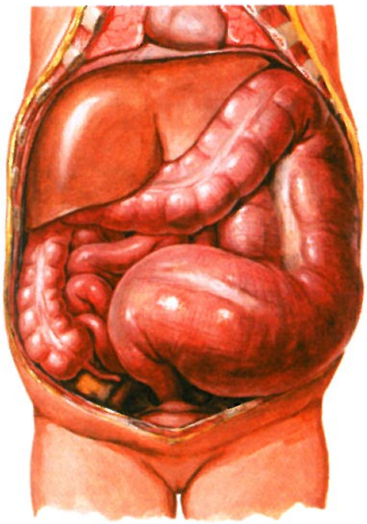
▣ **علائم شعله‌وری:** علائم شعله‌وری کولیت اولسرو شامل **اسهال، هماتوشزی، درد شکم، دهیدراسیون، تب** و **تاکی‌کاردی** هستند.

▣ **ارزیابی شدت بیماری**

۱- **افزایش کالپروتکتین مدفوع**، **ESR** یا **CRP** ممکن است نشان‌دهنده شعله‌ور شدن بیماری باشند.

۲- در کولیت اولسرو به علت از دست دادن مزمن خون از مخاط روده و سرکوب مغز استخوان ناشی از التهاب، معمولاً **آنمی** رخ می‌دهد.

▣ **مگاکولون توکسیک (۱۰۰٪ امتحانی):** با **دیلاتاسیون واضح روده بزرگ** به همراه **تب، درد شکمی، دهیدراتاسیون، تاکی‌کاردی و اسهال خونی** مشخص می‌گردد. در **عکس ساده شکم** این بیماران **کولون متسع پرشده با گاز** دیده می‌شود. مگاکولون توکسیک می‌تواند موجب **پرفوراسیون روده** شود (شکل ۱-۷).



شکل ۱-۷. مگاکولون توکسیک

▣ **پرفوراسیون روده:** پرفوراسیون روده در جریان کولیت اولسرو در دو گروه از بیماران دیده می‌شود:

۱- مبتلایان به **مگاکولون توکسیک**

۲- مبتلایان به **کولیت شدید** یا **فولمینانت** به ویژه کسانی که **کورتیکواستروئید** مصرف می‌کنند.

مثال **مرد ۱۸ ساله‌ای از ۳ ماه قبل دچار دل‌پیچه و اسهال به همراه دفع خون روشن از رکتوم بوده است. در کولونوسکوپی انجام شده در روده بزرگ از رکتوم تا خم طحالی به طور یکنواخت قرمز، ادماتو و شکننده بوده است ولی از آن به بعد مخاط روده بیمار حتی در ترمینال ایلئوم، طبیعی بوده است. کدام تشخیص برای بیمار محتمل‌تر می‌باشد؟**

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) کرون
ب) کولیت اولسرو
ج) سندرم روده تحریک‌پذیر
د) دیورتیکولیت

الف **ب** ج د

مثال **مرد ۴۴ ساله از ۸ سال قبل به دلیل کولیت اولسرو تحت درمان بوده است. اخیراً دچار رکتوراژی شده و پزشک وی توصیه به انجام کولونوسکوپی نموده است. در حین آماده سازی، دچار درد شدید شکم، تب، اسهال خونی و دهیدراتاسیون گردیده است:**

PR: 110/min, BP: 90/60 mmHg

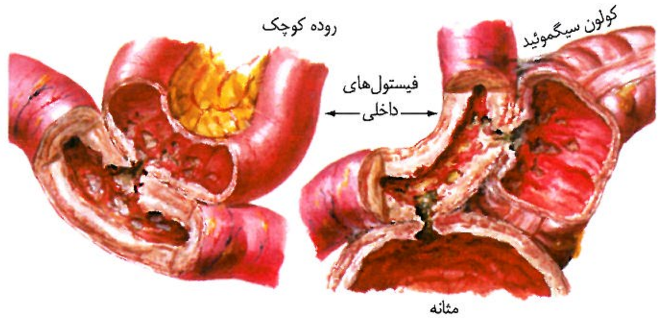
Hb: 8 g/dL, WBC: 15000/mm3

Na: 148 mEq/L, K: 3.1 mEq/L

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) کانسر کولون
ب) عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل
ج) عفونت با سیتومگالوویروس
د) مگاکولون توکسیک

الف ب ج **د**



شکل ۲-۷. فیستول روده به روده و فیستول روده به مثانه در جریان بیماری کرون

تظاهرات روده‌ای بیماری کرون

▣ **مناطق درگیر:** تظاهرات بالینی بیماری کرون به منطقه درگیر دستگاه گوارش و نوع التهاب بستگی دارد. بیماری کرون ممکن است هر قسمتی از دستگاه گوارش را مبتلا کند.

۱- بیشترین محل گرفتاری، **ایلئوسکال** یا **ایلئوکولونیک** است (۴۰٪).

۲- بیماری محدود به روده کوچک، بیشتر **ایلئوم ترمینال** را درگیر می‌کند (۳۰٪).

۳- بیماری محدود به روده بزرگ (۲۵٪)

۴- سایر موارد نادر که ممکن است مری، معده و دئودنوم را گرفتار کنند(۵٪).

▣ **علائم بالینی:** بیماری کرون اغلب با **درد RLQ شکم**، **تب**، **کاهش وزن**، **اسهال** و گاهاً یک **توده قابل لمس التهابی** تظاهر می‌یابد. هماتوشزی (اسهال خونی) در کرون نسبت به کولیت اولسرو نادرتر بوده و به نفع درگیری کولون است. در کودکان ممکن است **تأخیر رشد (FTT)** تنها یافته بالینی کرون باشد. علائم بیماری کرون، اغلب ماه‌ها یا سال‌ها قبل از تشخیص بالینی بیماری وجود دارد.

نکته‌ای بسیار مهم یکی از یافته‌هایی که کمک بسیار قابل توجهی جهت افتراق کولیت اولسرو از کرون می‌نماید این مطلب مهم است که کولیت اولسرو موجب **اسهال خونی (هماتوشزی)** می‌شود ولی در بیماری کرون، **اسهال غیرخونی** است.

▣ **تظاهرات اختصاصی بیماری کرون**

● **فیستول:** برخلاف کولیت اولسرو، التهاب در بیماری کرون **تمام جداری (ترانس مورال)** است. لذا می‌تواند موجب **اُولسرهای عمیق** و **فیستول** شود. فیستول‌های مختلف عبارتند از (**شکل ۲-۷**):

۱- فیستول بین قسمت‌های مختلف روده (انتروانتریک یا انتروکولیک)

۲- فیستول بین روده و پوست (فیستول Enterocutaneous)

۳- فیستول بین روده و مثانه (فیستول Enterovesicular)

۴- فیستول بین رکتوم و واژن (فیستول رکتوواژینال)

● **بیماری‌های اطراف مقعد (پری آنال):** ۳۰ تا ۴۰٪ از مبتلایان به بیماری کرون دچار گرفتاری‌های ناتوان‌کننده پری‌آنال از جمله **فیشر**، **فیستول یا آبسه** می‌شوند (**شکل ۳-۷**).

● **فیبروز و تنگی:** التهاب مزمن می‌تواند موجب فیبروز و تنگی شود. فیبروز و تنگی می‌تواند سبب **انسداد نسبی یا کامل روده** گردند. در این وضعیت بیمار دچار **درد شکمی**، **دیستانسیون**، **تهوع و استفراغ** می‌شود. تنگی‌ها می‌توانند موجب استاز گردیده و لذا **Bacterial overgrowth** ایجاد می‌شود.



شکل ۳-۷. بیماری پری‌آنال در جریان کرون. فیستول‌های متعدد، آبسه‌ها، زخم، فیشر در مناطق غیرمعمول پری‌آنال

● **سوءجذب**

۱- درگیری وسیع مخاط ایلئوم ممکن است موجب **سوءجذب ویتامین B12** شده و لذا **آنمی مگالوبلاستیک و علائم نورولوژیک** ایجاد می‌گردد.

۲- سوءجذب نمک‌های صفراوی سبب **اسهال** می‌شود. کاهش نمک‌های صفراوی منجر به ایجاد **سنگ‌های صفراوی** می‌گردد.

۳- متعاقب سوءجذب ژنرالیزه، **کاهش وزن** رخ می‌دهد.

۴- درگیری روده کوچک در بیماری کرون می‌تواند موجب **کمبود ویتامین D** شود.

● **سنگ‌های ادراری:** سوءجذب مزمن چربی موجب اتصال اسیدهای چرب آزاد به کلسیم می‌شود، در نتیجه جذب اُگزالات بالا می‌رود. افزایش جذب اُگزالات سبب افزایش ریسک **سنگ‌های کلسیم اُگزالات** می‌شود. بیمارانی که **ایلئوستومی** شده‌اند یا **اسهال مزمن** دارند، در معرض خطر **سنگ‌های اسیداوریکی** هستند.

یادآوری **بیماری کرون** شانس ایجاد **سنگ‌های ادراری اُگزالاتی** را افزایش می‌دهد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

مثال **پسر ۱۸ ساله با درد شکم اطراف ناف، تب ۳۸ درجه و اسهال آبکی به بخش اورژانس آورده می‌شود. در آزمایشات Hb=10، WBC=10900 و CRP=66 دیده می‌شود. در کولونوسکوپی Deep ulcers پراکنده در کولون راست و عرضی و التهاب ایلئوم گزارش می‌شود. نامبرده ۲ سال پیش سابقه عمل جراحی فیستول پری‌آنال داشته است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟**

(پرانترنی میان‌دوره ـ خرداد ۱۴۰۰)

الف) کرون
ب) دیورتیکولیت
ج) کولیت اولسرو
د) هنوخ شوئن لاین

الف ب ج د

تظاهرات خارج روده‌ای

▣ **مقدمه:** اگرچه کولیت اولسرو و بیماری کرون غالباً روده را درگیر می‌کنند، اما می‌توانند موجب علائم التهابی در سایر اُرگان‌ها نیز بشوند.

تظاهرات خارج روده‌ای می‌توانند مستقل یا همراه بـا گرفتاری کولون ایجاد شوند. در بعضی از موارد درمان آنها سخت‌تر از بیماری روده‌ای است.

■ **آرتریت:** شایعترین تظاهر خارج روده‌ای که در ۹ تا ۵۰٪ از مبتلایان به بیماری‌های التهابی روده رخ می‌دهد، **آرتریت** است. انواع آرتریت عبارتند از:

● **آرتریت محیطی:** به ۲ نوع تقسیم می‌شود:

۱- آرتریت محیطی نوع ۱: یک آرتریت **غیرقرینه**، **سرونگاتیو**، **اُولیگوآرتریکولر** و **بدون دفورمیتی** بوده که **مفاصل بزرگ محیطی** (زانو، هیپ، مچ دسـت، آرنج و مـچ پا) را درگیر می‌کند. فعالیت این نوع آرتروپاتی محیطی، **موازی با بیماری روده‌ای است.**

۲- آرتریت محیطی نوع ۲: معمولاً **مفاصـل متاکارپوفالنژیال (MCP)** را به طور **قرینه** گرفتار نموده و فعالیت آن **موازی با بیماری روده‌ای نیست.**

● **آرتریـت محوری (Axial):** شـامل **سـاکروایلئیت** و یا **اسـپوندیلیت آنکیلوزان** بوده و فعالیت آن **موازی با بیماری روده‌ای نیست.**

۱- در ۵ تا ۱۰٪ از مبتلایان به IBD، **اسـپوندیلیت آنکیلوزان** رخ می‌دهد که با **کمردرد و خشـکی کمر** تظاهر می‌یابد. درد این بیماران در طول **شب**، **صبح یا متعاقب عدم فعالیت (Inactivity)** بدتر می‌شود.

۲- ساکروایلئیت تنها (بدون اسپوندیلیت آنکیلوزان) در IBD شایع بوده (در حدود ۲۰٪ مبتلایان) ولی در بسیاری از بیماران **بی‌علامت** است.

■ **عـوارض کبدی:** درگیری کبدی در بیماری‌های التهابی روده شـامل درگیری هر دو سیسـتم **پارانشـیم کبدی و مجـاری صفراوی** اسـت. بیماری پارانشـیم کبدی در IBD به صورت **کبـد چرب**، **پری‌کلانژیـت**، **هپاتیت مزمن فعال و سیروز** است. شایع‌ترین شکل درگیری کبدی در IBD، **پری‌کلانژیت (کلانژیت اسـکلروزان مجاری کوچک)** است که اغلب **بدون علامت** بوده و فقط با اختلالاتی در تست‌های آزمایشگاهی مانند **افزایش آلکالن فسفاتاز و گاماگوتامیل ترانس‌پپتیداز** و نیز **اختلالات هیستولوژیک** مثل **التهاب سیستم پورت و دژنراسیون مجاری صفراوی** تظاهر می‌یابد. این اختلال ممکن است به سمت **سیروز** پیشرفت کند.

■ **درگیری مجاری صفـراوی:** در بیماری‌های التهابـی روده، گرفتاری مجاری صفراوی به شـکل **سـنگ صفراوی و کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)** بروز می‌کند.

● **کلانژیت اسـکلروزان اوّلیه (PSC):** یک بیماری کبدی کلسـتاتیک مزمن بوده که با **فیبروز مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** مشخص می‌شود. بیماری در ۱ تا ۴٪ از مبتلایان به کولیت اولسـرو دیده می‌شود اما شیوع آن در کرون کمتر است. حدود ۷۰٪ از مبتلایان به PSC، **کولیت اولسرو** دارند.

۱- فیبروز مجاری صفراوی موجب تنگی مجاری، **حملات راجعه کلانژیت** (تب، درد RUQ و زردی) و در نهایت، پیشرفت به سمت **سیروز** می‌شود.

۲- حدود ۱۰٪ از مبتلایان به PSC، به **کلانژیوکارسینوم** مبتلا می‌شوند.

نکته‌ای بسیار مهم درمـان IBD بـه روش دارویـی یا جراحـی، **رونـد PSC را تغییر نمی‌دهد**. بیشـتر این بیماران به سـمت **سیروز** پیشرفت می‌کنند مگر این که **پیوند کبد** انجام شود (**۱۰۰٪ امتحانی**).

■ **تظاهرات پوسـتی:** ۳ عارضه پوسـتی مرتبـط بـا IBD عبارتند از: پیودرما گانگرنوزوم، اریتم ندوزوم و سندرم Sweet

● **پیودرما گانگرنوزوم:** در ۵٪ مبتلایـان رخ داده و به صورت **زخم مجزا بـا قاعده نکروتیـک** تظاهر می‌یابد. ایـن عارضه معمولاً در **پاها** رخ می‌دهد. پیودرما گانگرنوزوم با **فعالیت بیماری ارتباط ندارد**. درمان پیودرما گانگرنوزوم شـامل تجویز **اسـتروئیدهای سیسـتمیک یا داخل ضایعه‌ای** است. **داپسون**، **سیکلوسپورین و داروهای anti-TNF** نیز به کار برده می‌شوند.

جدول ۱-۷. تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده

■ **پوست**	■ **چشمی**
پیودرما گانگرنوزوم	یووئیت
اریتم ندوزوم	اپی‌اسکلریت
سندرم Sweet	
■ **کبدی - صفراوی**	■ **متفرقه**
کلانژیت اسکلروزان اوّلیه	افزایش انعقادپذیری
سنگ صفراوی	آنمی همولیتیک اتوایمیون
هپاتیت اتوایمیون	آمیلوئیدوز
■ **عضلانی - اسکلتی**	
آرتریت سرونگاتیو	
اسپوندیلیت آنکیلوزان	
ساکروایلئیت	

● **اریتم ندوزوم:** در **۱۰٪** بیماران و اغلب در مبتلایان به **آرتروپاتی محیطی** روی می‌دهـد. تظاهر بیماری به صـورت **ندول‌های برجسـته و تندر** بوده که اغلب روی **سطح قدامی ساق پا** ظاهر می‌شوند. اریتم ندوزوم به **درمان بیماری زمینه‌ای روده** پاسخ می‌دهد.

● **سـندرم Sweet:** تظاهر پوسـتی کمتر شایع IBD اسـت. این سندرم **با آغاز ناگهانی تب، لکوسـیتوز و پاپول‌ها و پلاک‌های تنـدر، اریتماتو و با حدود مشـخص** تظاهر می‌یابد. در گـزارش لام پاتولوژی ایـن پاپول‌ها و پلاک‌ها، **انفیلتراسیون متراکم نوتروفیلی** گزارش می‌شود.

توجه نام دیگر سندرم Sweet، «**درماتوز نوتروفیلیک حاد تب‌دار**» می‌باشد.

■ **یووئیت و اپی‌اسـکلریت:** یووئیت و اپی‌اسکلریت تظاهرات چشمی بیماری‌های التهابی روده بوده که در ۱ تا ۵٪ موارد رخ می‌دهد.

۱- یووئیت یـا آیریت، ضایعه التهابی اتاق قدامی بوده و با **تاری دید**، **ترس از نور (فتوفوبی)**، **سـردرد و پرخونی ملتحمه** تظاهـر می‌یابد. فعالیت یووئیت ممکن اسـت به **موازات فعالیت IBD نباشد**. درمان شامل استفاده **موضعی از استروئید و آتروپین** است.

۲- اپی‌اسـکلریت با سـوزش چشم و پرخونی اسـکلرا و بدون اختلال دید تظاهر می‌یابد. اپی‌اسـکلریت معمولاً با **فعالیت IBD ارتباط داشته** و به کمک **کورتیکواستروئید موضعی** درمان می‌شود (**جدول ۱-۷ و شکل ۴-۷**).

مثال **کدامیک از تظاهرات خارج روده‌ای در بیماری التهابی روده (IBD) با فعالیت بیماری ارتباط دارد؟**

(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

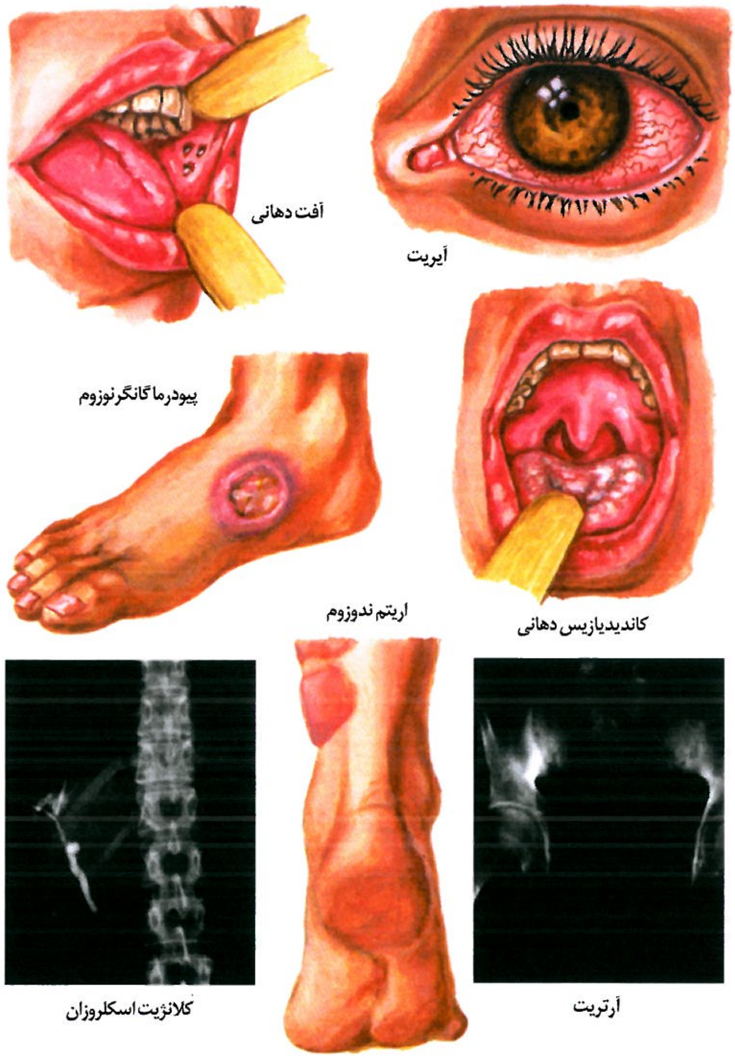
الف) آرتریت محیطی نوع ۱ ب) کلانژیت اسکلروزان اوّلیه
ج) ساکروایلئیت د) اریتم ندوزوم

الف ب ج د

مثال **مرد ۳۹ سـاله با تشـخیص کولیت اولسـرو تحت درمان بوده و در اینترنت در مورد عوارض کبدی این بیماری جستجو می‌کند. کدامیک از عوارض کبدی زیر در بیماری التهابی روده کمتر محتمل است؟**

الف) Small duct sclerosing cholangitis *(پرانترنی میان‌دوره ـ دی ۹۹)*
ب) Chronic active hepatitis
ج) Primary biliary cholangitis
د) Primary sclerosing cholangitis

الف ب ج د



شکل ۴-۷. تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده (IBD)

مثال **تمام موارد زیر از تظاهرات پوستی بیماری کولیت اولسرو هستند، بجز:**
(پرانترنی - شهریور ۱۴۰۰)

الف) پیودرما گانگرنوزوم		ب) اریتم مولتی‌فرم

ج) اریتم نودوزوم		د) سندرم Sweet

الف ب ج د

تشخیص

تشــخیص بیماری‌هــای التهابی روده براســاس مجموعــه‌ای از علائم بالینی، تست‌های آزمایشــگاهی، یافته‌های آندوســکوپیک، رادیوگرافیک و هیستولوژیک است.

■ **یافته‌های آزمایشــگاهی:** در بیماری‌های التهابی روده، تســت‌های آزمایشگاهی اختصاصی نبوده و نشــان‌دهنده **التهــاب (لکوسیتوز)** و یا **آنمی** در هنگام فعال بودن بیماری هستند.

۱- آنتی‌بادی سیتوپلاســمی ضدنوتروفیلی اطراف هسته‌ای (p-ANCA) در ۷۰٪ از مبتلایــان به کولیت اولســرو مثبت بوده در حالی کــه در بیماری کرون کمتر مثبت می‌شود.

۲- آنتی‌بادی‌های ضدساکارومایسس سرویزیا (ASCA) در کرون شایع بوده (حدود ۶۰٪ بیماران) و در کولیت اولسرو معمولاً یافت نمی‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۳- مارکرهــای دیگــری مثــل **anti-OmpC** (پورین C غشــای خارجی E-Coli) و آنتی‌بادی برعلیه فلاژل باکتریایی مثل **CBirl**، **Flax** و **A4-Fla2** حساســیت و اختصاصی بودن تست‌های ســرولوژیک را بالا برده و معمولاً در **بیماری کرون** یافت می‌شوند.

توجه به علت پائین بودن حساســیت و ویژگی تست‌های آزمایشگاهی، نباید از آنها برای تشخیص IBD استفاده شود.

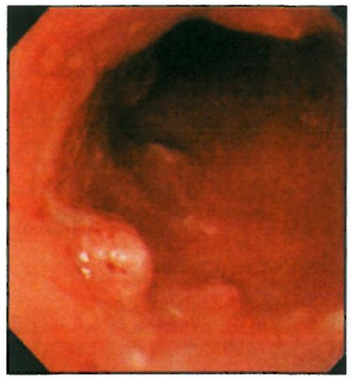
■ **یافته‌هــای کولونوســکوپیک در کولیــت اولســرو**

۱- یافته‌های کولونوســکوپیک در کولیت اولســرو غیراختصاصی بوده و شــامل **مخاط گرانولر، کاهش نشــانه‌های عروقی، اگزودا و زخم‌های ســطحی** بوده که از **رکتوم** شروع می‌شوند.

۲- در موارد شدیدتر بیماری، مخاط شکننده با زخم‌های عمقی‌تر وجود دارد.

۳- مبتلایان به بیماری شــدید و طول کشیده، **پولیپ کاذب**[1] دارند **(شکل ۵-۷ و ۶-۷)**.

1- Pseudopolyps



شکل ۵-۷. پولیپ کاذب در کولونوسکوپی کولیت اولسرو



شکل ۶-۷. کولیت اولسرو در نمای آندوسکوپیک. در کولیت اولسرو هوستراهای کولون از بین رفته است و زخم‌های سطحی متعددی دیده می‌شود.

توجه به ندرت، کولیت اولسرو موجب التهاب ایلئوم ترمینال می‌شود که به آن **ایلئیت Backwash** اطلاق می‌گردد. این عارضه معمولاً در موارد **درگیری شدید سکوم و کولون صعودی** رخ می‌دهد.

■ **یافته‌های آندوسکوپیک در کرون:** در آندوسکوپی بیماری کرون، اروزیون‌های آفتوئید، اُولسرهای عمیق خطی یا اقماری، ادم، اریتم، اگزودا و شکنندگی مخاطی با **نواحی بینابینی سالم (Skip lesions)** قابل مشاهده است.

■ **کولیت نامشخص:** در ۱۰ تا ۱۵٪ بیماران، یافته‌های Overlap وجود دارد که به این موارد **کولیت نامشخص** یا **Indeterminate** گفته می‌شود. در این بیماران، بررسی‌های بیشتر یا بروز عوارض بیماری می‌تواند به تشخیص دقیق بیماری کرون یا کولیت اولسرو کمک کند.

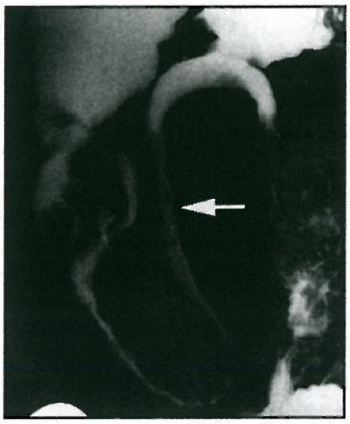
■ **مطالعات تصویربرداری**

● **رادیوگرافی روده کوچک:** در رادیوگرافی روده کوچک به روش سنتی قسمت ادماتو روده در کنار قسمت‌های سالم، نمای کاراکتریستیک **Cobblestoning (سنگفرشی)** را در بیماری کرون نشان می‌دهد. تنگی‌های طولانی در روده کوچک در مبتلایان به بیماری کرون را **نشانه ریسمان (String Sign)** گویند (**شکل ۷-۷ و ۸-۷**).

● **CTE و MRE:** در بیماری کرون حساس‌ترین روش رادیولوژیک برای تشخیص بیماری روده کوچک، **CT-انتروگرافی (CTE)** یا **MR-انتروگرافی (MRE)** است. این روش‌ها جایگزین روش رادیوگرافیک سنتی روده کوچک شده‌اند. به کمک این روش‌ها می‌توان **ضخیم‌شدن دیواره روده به همراه التهاب**، **آبسه‌ها و فیستول‌ها** را مشاهده کرد. یک یافته کاراکتریستیک در بیماری کرون، **انفیلتراسیون مزانتر با چربی** است که به آن **چربی خزنده (Creeping fat)** گفته می‌شود (**شکل ۹-۷**).



شکل ۷-۷. نمای سنگفرشی (Cobblestoning) در بیماری کرون کولون



شکل ۸-۷. Small bowel follow-through در بیمار مبتلا به کرون کولون، یک تنگی بلند را در ایلئوم ترمینال نشان می‌دهد. همچنین نمای Cobblestone با پیکان نمایش داده شده است.

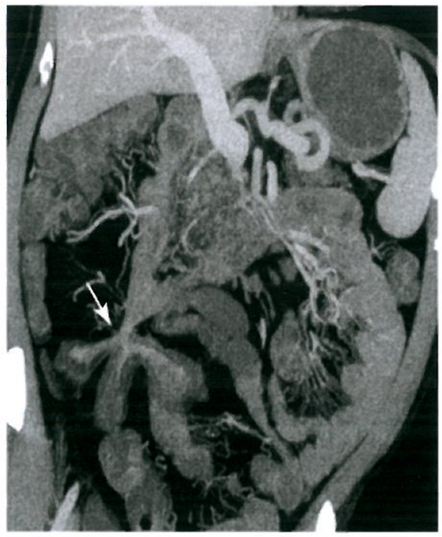
● **آندوسکوپی ویدیوکپسولی:** **اروزیون‌ها** و **زخم‌های مخاطی** روده کوچک با استفاده از این روش قابل مشاهده هستند. در بیماران مشکوک به **تنگی روده**، قبل از انجام آندوسکوپی ویدیو کپسولی باید از نظر احتمال گیر کردن کپسول ارزیابی شوند.

پاتولوژی

بیوپسی مخاطی در IBD نشان‌دهنده **التهاب حاد و مزمن** به همراه **انفیلتراسیون پلاسماسل‌ها، نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها، زخم‌های فوکال، برهم‌خوردن کریپت‌ها و آبسه‌های کریپتی** هستند.

۱- در بیماری کرون، **التهاب تمام جداری (ترانس موارل)** بوده و **منطقه‌ای** را درگیر می‌کند. در ۲۵ تا ۳۰٪ مبتلایان به کرون «**گرانولوم**» یافت می‌شود ولی در کولیت اولسرو، گرانولوم وجود ندارد.

۲- **گرانولوم‌ها** اگر چه به تشخیص **کرون** کمک می‌کنند ولی یک یافته تشخیصی نیستند، چرا که در بیماری‌های دیگری مانند **بیماری بهجت، سل و عفونت یرسینیایی، سارکوئیدوز کبدی و گوارشی و لنفوم** هم مشاهده می‌شوند.



شکل ۹-۷. انتروگرافی با CT-Scan (CTE) نشان‌دهنده بیماری کرون وسیع با فیستول (پیکان) می‌باشد.

تشخیص‌های افتراقی

۱- تشخیص‌های افتراقی بیماری‌های التهابی روده عبارتند از: کولیت‌های عفونی، کولیت ایسکمیک، آنتریت ناشی از رادیاسیون، انتروکولیت ناشی از NSAID، دیورتیکولیت، آپاندیسیت، IBS و بدخیمی‌های گوارشی

۲- در هر بیماری که با **اسهال خونی** مراجعه می‌کند باید عوامل عفونی زیر مورد آزمایش قرار گیرند: **شیگلا، سالمونلا، E-Coli (0157)، کلستریدیوم دیفیسیل و کامپیلوباکتر ژژونی**

۳- عفونت با **یرسینیا انتروکولیتیکا** علائمی شبیه به **بیماری کرون** دارد. چرا که عفونت با یرسینیا انتروکولیتیکا موجب ایلئیت، آدنیت مزانتریک، تب، اسهال و درد RLQ می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- عفونت با **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، استرونژیلوئیدیازیس و آمیبیازیس** علائمی شبیه به بیماری‌های التهابی روده (IBD) ایجاد می‌کنند و باید حتماً Rule out شوند، چرا که اگر به آنها **کورتیکواستروئید** بدهیم موجب **عفونت وسیع و مرگ** می‌شود.

۵- کلستریدیوم دیفیسیل در مبتلایان به IBD شایع‌تر است.

مثال کدامیک از یافته‌های زیر بیشترین تطابق را با کولیت اولسرو (در افتراق با کرون) دارد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران - تیر ۸۹)*

الف) هماتوشزی
ب) گرفتاری ترانس مورال
ج) ضایعات پری‌آنال
د) فیستول

پاسخ: **الف** | ب | ج | د

مثال خانم ۲۵ ساله‌ای با درد شکم، اسهال و تب خفیف به صورت متناوب از ۳ ماه قبل مراجعه کرده است. در معاینه، تندرنس مختصر در ربع تحتانی راست شکم دارد و مفاصل آرنج دست راست و زانوی چپ متورم و دردناک است. در آزمایش‌ها Hb=9.9g/dL و لکوسیتوز مختصر دارد، ANCA منفی و ASCA مثبت است. بیمار رکتوسیگموئیدوسکوپی شد که یافته مهمی نداشت؛ کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟ *(پرانترنی - اسفند ۹۰)*

الف) کولیت اولسرو
ب) بیماری کرون
ج) دیورتیکولوز
د) ایسکمی کولون

پاسخ: الف | **ب** | ج | د

مثال کدامیک از ارگانیسم‌های زیر بیش از بقیه، می‌تواند علائمی شبیه به بیماری کرون ایجاد نماید؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) شیگلا
ب) سالمونلا
ج) یرسینیا
د) E-Coli

پاسخ: الف | ب | **ج** | د

مثال آقای ۲۸ ساله با اسهال خونی از ۲ ماه پیش مراجعه کرده، در کولونوسکوپی زخم‌های منتشر از رکتوم تا کولون عرضی مشاهده شده و در پاتولوژی Cryptitis گزارش شده، تشخیص احتمالی کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) کولیت اولسرو
ب) کولیت ایسکمیک
ج) کولیت میکروسکوپیک
د) کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

پاسخ: **الف** | ب | ج | د

مثال فردی به علت اسهال و دفع مدفوع خونی و شکم درد خفیف مراجعه نموده است. بعد از انجام کولونوسکوپی و نمونه‌برداری، کولیت اولسرو مطرح می‌گردد. کدامیک از تست‌های زیر به نفع کولیت اولسروز می‌باشد؟

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) Anti saccharomyces cervisiae antibody (ASCA)
ب) Anti smooth muscle antibody (ASMA)
ج) Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody (P-ANCA)
د) Antinuclear antibody (ANA)

پاسخ: الف | ب | **ج** | د

مثال در بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) تمام موارد زیر به نفع کولیت اولسرو می‌باشد، بجز:

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) درگیری رکتوم
ب) درگیری پیوسته مخاطی
ج) زخم‌های سطحی کولون
د) وجود گرانولوم در پاتولوژی

پاسخ: الف | ب | ج | **د**

مثال کدامیک از مشخصات زیر در بیمار مشکوک به بیماری‌های التهابی روده به نفع تشخیص کرون نمی‌باشد؟

(پرانترنی شهریور ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) Deep Ulcers
ب) Transmural involvement
ج) Non bloody diarrhea
د) Rectal involvement

پاسخ: الف | ب | ج | **د**

درمان

■ مقدمه: هدف از درمان بهبود یافته‌های آندوسکوپیک، علائم بیماری و نتایج درازمدت است.

جدول۲-۷ . افتراق کولیت اولسرو از بیماری کرون (۱۰۰٪ امتحانی)

	کولیت اولسرو	بیماری کرون
محل درگیری	فقط کولون درگیر است، رکتوم همیشه مبتلا می‌شود.	در هر قسمتی از دستگاه گوارش ممکن است رخ دهد؛ معمولاً رکتوم گرفتار نیست.
الگوی ابتلا	پیوسته	ناپیوسته یا Skip lesions
اسهال	خونی	معمولاً غیرخونی
درد شدید شکم	نادر	شایع
بیماری پری‌آنال	وجود ندارد	در ۳۰٪ مبتلایان وجود دارد
فیستول	وجود ندارد	وجود دارد
یافته‌های آندوسکوپیک	زخم‌های سطحی، اریتم و شکنندگی	زخم‌های عمیق و آفت مانند، نمای سنگفرشی (Cobblestoning)
یافته‌های رادیولوژیک	ظاهر توبولر به علت از بین رفتن هوستراها	علامت ریسمان (String sign) در ایلئوم ترمینال، توده در RLQ، فیستول، آبسه
یافته‌های هیستولوژیک	فقط درگیری مخاطی وجود دارد، آبسه کریپتی	تمام جدار روده (ترانس مورال)، آبسه کریپتی، گرانولوم (در ۳۰٪ موارد)
سیگار	اثر محافظتی	سیر بیماری را بدتر می‌کند.
سرولوژی	p-ANCA شایع‌تر	ASCA شایع‌تر

ASCA= آنتی‌بادی ضد ساکارومایسس سرویزیا (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies)

p-ANCA= آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیلی اطراف هسته‌ای (Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies)

نکته‌ای بسیار مهم هدف اصلی از درمان بیماری‌های التهابی روده، **بهبود آندوسکوپیک** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

نوع درمان: در ابتدای درمان باید **نوع، وسعت و شدت بیماری** مشخص شود.

۱- افراد مبتلا به **بیماری خفیف یا متوسط** به صورت **سرپایی** درمان شده و توسط متخصص گوارش تحت پیگیری قرار می‌گیرند.

۲- نوع **شدید یا فولمینانت** بیماری که با **درد شکم، تب، تاکی‌کاردی، آنمی و لکوسیتوز** تظاهر می‌یابد، باید در **بیمارستان** بستری شده و توسط یک تیم متخصصین درمان شوند. داروهایی که در درمان IBD به کار برده می‌شوند را می‌توان به صورت زیر تقسیم‌بندی کرد.

۵- آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA)

● **روش مصرف:** این ترکیبات به صورت خوراکی یا موضعی (به شکل شیاف یا انما) به کار برده می‌شوند.

● **اندیکاسیون‌ها:** این گروه از داروها در **کولیت اولسرو خفیف تا متوسط** جهت القاء رمیشن و به عنوان درمان نگهدارنده (تداوم رمیشن) مؤثر و بی‌خطر هستند. اثربخشی این داروها در القاء و تداوم رمیشن در مبتلایان به بیماری کرون هنوز مشخص نشده است.

● **انواع**

۱- اوّلین داروی این گروه، **سولفاسالازین** است. این دارو از ترکیب 5-ASA و سولفاپیریدین تشکیل شده است که موجب آزاد شدن 5-ASA در **کولون و دیستال روده کوچک** می‌شود. سولفاسالازین با دوز ۴ تا ۶ گرم در روز و در دوزهای منقسم تجویز می‌گردد. عوارض این دارو شامل **سردرد، تهوع و واکنش‌های پوستی** بوده که ممکن است به قطع مصرف سولفاسالازین در ۳۰٪ بیماران منجر شود. **اُولیگواسپرمی قابل برگشت** با مصرف سولفاسالازین دیده می‌شود. عوارض نادر و وخیم سولفاسالازین و 5-ASA شامل **پلوروپریکاردیت، پانکراتیت، آگرانولوسیتوز، نفریت بینابینی و آنمی همولیتیک** است.

نکته بیمارانی که **سولفاسالازین** دریافت می‌کنند به مکمل **اسید فولیک** نیاز دارند.

۲- مشتقات جدیدتر ترکیبات 5-ASA عبارتند از:

الف) مسالامین شامل پنتاسا (Pentasa)، آساکول (Asacol)، لیالدا (Lialda)، دلزیکول (Delzicol) و آپریسو (Apriso)

ب) اولسالازین

ج) بالسالازید

د) شیاف Canasa

هـ) انمای Rowasa

کورتیکواستروئیدها: کورتیکواستروئیدها به صورت **موضعی، خوراکی یا وریدی** تجویز می‌شوند.

● **اندیکاسیون‌ها:** کورتیکواستروئید برای **کنترل بیماری التهابی فعال** مؤثر بوده اما برای تداوم رمیشن بیماری مفید نبوده و به عنوان پُلی برای رسیدن به درمان نگهدارنده به کار برده می‌شود. این داروها در درمان نگهدارنده اندیکاسیون ندارند. در کولیت اولسرو متوسط یا شدید که به 5-ASA پاسخ نداده است از کورتیکواستروئید استفاده می‌شود.

● **انواع**

۱- **بیماران سرپایی:** پردنیزون خوراکی که با دوز ۶۰-۴۰ mg در روز شروع می‌شود.

۲- **بیماران بستری:** در بیماری شدید و فولمینانت، بیمار در بیمارستان بستری شده و با متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۶۰-۴۵ mg در روز درمان می‌شود. همچنین در بیمارانی که بعد از یک هفته درمان خوراکی بهبود نمی‌یابند، از این درمان استفاده می‌شود.

توجه با درمان با کورتیکواستروئید، بیمار به سرعت بهبود یافته و دوز دارو به تدریج (۵ تا ۱۰ mg در هفته) کاهش داده شده تا در نهایت قطع شود.

● **بودزوناید: بودزوناید EC (۹ mg روزانه و خوراکی)**، کورتیکواستروئید جدید با متابولیسم عبور اوّل کبدی بوده که جهت درمان القایی و نگهدارنده بیماری **کرون ایلئوم و ایلئوکولونیک** تائید شده است. **بودزوناید MMX** نیز برای درمان **کولیت اولسرو خفیف تا متوسط** تائید گردیده است اما نباید به عنوان **درمان نگهدارنده** به کار برده شود.

جدول ۳-۷. روش‌های درمانی IBD براساس شدت بیماری

	کولیت اولسرو	بیماری کرون
خفیف (Mild)	ترکیبات 5-ASA خوراکی و موضعی بودزوناید MMX	بودزوناید EC رژیم غذایی المنتال
متوسط (Moderate)	ترکیبات 5-ASA خوراکی و موضعی استروئید خوراکی یا بودزوناید MMX آزاتیوپرین، 6MP Infliximab، Adalimumab Golimumab Vedolizumab Tofacitinib Ustekinumab	استروئید خوراکی یا بودزوناید EC آزاتیوپرین، 6MP، متوترکسات Infliximab، Adalimumab Certolizumab pegol Vedolizumab Ustekinumab
شدید (Sever)	استروئید وریدی سیکلوسپورین Infliximab، Adalimumab Golimumab، Vedolizumab Tofacitinib Ustekinumab جراحی	استروئید وریدی متوتروکسات Infliximab، Adalimumab Certolizumab Vedolizumab Ustekinumab جراحی

نکته بودزوناید از پلاسبو و 5-ASA خوراکی **مؤثرتر** بوده و در القای رمیشن در بیماران مبتلا به **کرون** کارایی مشابه **پردنیزولون** دارد.

تنظیم‌کننده‌های ایمنی: از این داروها می‌توان به **آزاتیوپرین (ایموران)** و متابولیت فعال آن یعنی **۶ مرکاپتوپورین (6MP)** و همچنین **متوترکسات و سیکلوسپورین** اشاره کرد. آزاتیوپرین و 6MP در **تداوم رمیشن (درمان نگهدارنده)** در **بیماری کرون** و **کولیت اولسرو** مؤثر هستند.

● آزاتیوپرین و 6MP

۱- مهم‌ترین کاربرد آزاتیوپرین و 6MP در بیمارانی است که می‌خواهیم کورتیکواستروئید را در آنها قطع کنیم. لذا در بیمارانی که نمی‌خواهیم از کورتیکواستروئید استفاده کنیم از آزاتیوپرین و 6MP استفاده می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- شروع اثر این داروها **کُند** بوده **(هفته‌ها تا ماه‌ها)** و به همین دلیل برای القای رمیشن به کار برده نمی‌شوند.

۳- عوارض این داروها شامل پانکراتیت، تهوع، آنزیم‌های کبدی غیرطبیعی، سرکوب مغز استخوان، عفونت‌های فرصت‌طلب و افزایش ریسک لنفوم و کانسرهای غیرملانومی پوست است.

۴- متابولیسم آزاتیوپرین و 6MP توسط **آنزیم تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT)** صورت می‌گیرد؛ لذا برای کاهش عوارض این داروها سطح آنزیم TPMT قبل از آغاز درمان اندازه‌گیری می‌شود. همچنین **مانیتورینگ تست‌های خونی** طی درمان ضروری است.

● متوترکسات زیرجلدی: برای **القای رمیشن (25 mg یک‌بار در هفته)** و **تداوم رمیشن (15-25 mg در هفته)** در **کرون فعال** اندیکاسیون دارد. عوارض متوترکسات شامل **سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، پنومونیت اینترستیشیل و سیروز** (در طولانی مدت) است.

نکته در بیمارانی که متوترکسات مصرف می‌کنند، برای کاهش خطر موکوزیت، مکمل **اسید فولیک** باید تجویز شود.

توجه متوترکسات در درمان اوّلیه کولیت اولسرو مؤثر نیست.

توجه در گذشته از آزاتیوپرین، 6MP و متوترکسات به عنوان درمان اوّلیه بیماری‌های التهابی روده استفاده می‌شد، اما امروزه در ترکیب با داروهای بیولوژیک جدید (به ویژه **anti-TNF**) به کار برده می‌شوند.

● سیکلوسپورین وریدی: در **کولیت اولسرو شدید مقاوم به استروئیدهای وریدی** از سیکلوسپورین وریدی به عنوان یک درمان **نجات‌بخش** و **پُل زننده** به یکی از داروهای تعدیل‌کننده ایمنی یا بیولوژیک استفاده می‌شود.

داروهای بیولوژیک

● داروهای آنتی TNF-α: داروهای مهارکننده TNF-α که برای درمان IBD به کار می‌روند، عبارتند از:

۱- اینفلیکسی‌ماب: اوّلین داروی بیولوژیکی که برای درمان IBD مورد استفاده قرار گرفت، اینفلیکسی‌ماب بود. اینفلیکسی‌ماب یک آنتی‌بادی منوکلونال کایمریک بر علیه TNF-α است. این دارو در موارد زیر مؤثر است:

الف) در **بیماری کرون متوسط تا شدید** و به ویژه در موارد ایجاد **فیستول (۱۰۰٪ امتحانی)**

ب) در کولیت اولسرو

۲- داروهای آنتی TNF-α که به صورت زیرجلدی تزریق می‌شوند شامل **آدالیموماب**[1] و **گولیموماب**[2] هستند. **سرتولیزوماب**[3] قسمت Fab از یک آنتی‌بادی anti-TNF است.

الف) آدالیموماب، اینفلیکسی‌ماب و **سرتولیزوماب** در **بیماری کرون متوسط تا شدید** به کار می‌روند.

ب) آدالیموماب، اینفلیکسی‌ماب و گولیموماب برای **کولیت اولسرو متوسط تا شدید** تائید شده‌اند.

● مهارکننده‌های اینتگرین

۱- ناتالیزوماب یک آنتی‌بادی انسانی علیه **اینتگرین α4** بوده که چسبندگی

1- Adalimumab

2- Golimumab

3- Certolizumab pegol

و مهاجرت سلول‌های التهابی را مهار می‌کند. این دارو برای درمان **بیماری کرون متوسط تا شدید** در بیمارانی که قادر به تحمل داروهای سنتی و بیولوژیک (از جمله مهارکننده‌های TNF-α) نیستند یا به این داروها پاسخ نمی‌دهند، استفاده می‌شود. به علت خطر **لکوآنسفالوپاتی پیشرونده مولتی‌فوکال** و ساخته‌شدن داروهای جدیدتر، از این دارو به‌ندرت استفاده می‌شود.

۲- **Vedolizumab** یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی علیه **اینتگرین α4β7** است که نسبت به ناتالیزوماب انتخابی‌تر عمل کرده و برای **درمان** و **همچنین درمان نگهدارنده** در هر دو **بیماری کرون و کولیت اولسرو** تائید شده است.

● **Ustekinumab:** یک آنتی‌بادی منوکلونال علیه زیرواحد P40 اینترلوکین‌های IL-12 و IL-23 است که برای **درمان** و **تداوم رمیشن** در **بیماری کرون** و **کولیت اولسرو متوسط تا شدید** تائید شده است.

● **Tofacitinib:** یک داروی خوراکی مهارکننده آنزیم جانوس کیناز (JAK) بوده که برای درمان **کولیت اولسرو متوسط تا شدید** در بیمارانی که قادر به تحمل داروهای سنتی و بیولوژیک (از جمله مهارکننده‌های TNF-α) نیستند یا به این داروها پاسخ نمی‌دهند، تائید شده است.

● **عوارض جانبی داروهای بیولوژیک: فعال شدن مجدد سل مخفی و عفونت‌های وخیم دیگر** در مصرف‌کنندگان داروهای آنتی TNF-α گزارش گردیده است. به همین دلیل قبل از تجویز این داروها باید **تست PPD** انجام شود و در صورت مثبت بودن **ایزونیازید** تجویز شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **داروهای جدیدتر:** مهارکننده‌های انتخابی **IL-23** شامل **Risankizumab**، **Mirikizumab**، **Guselkumab** و **Brazikumab** هستند.

● **ارزیابی پاسخ به درمان:** با معرفی داروهای جدیدتر، هدف از درمان IBD، از درمان علائم و تداوم رمیشن بالینی به سمت ایجاد **رمیشن آندوسکوپیک** تغییر یافته است. رمیشن آندوسکوپیک یا ترمیم مخاطی به **فقدان زخم** یا **اروزیون‌های مخاطی** گفته می‌شود. رمیشن آندوسکوپیک با نتایج بهتری از جمله طولانی‌تر شدن مدت رمیشن بالینی، تعداد بستری‌ها و جراحی‌های کمتر همراه است. وجود **زخم در مخاط روده**، شانس شعله‌ور شدن بیماری را در بیماران بی‌علامت بالا می‌برد. در روش‌های درمانی جدید، **۶ تا ۹ ماه بعد از درمان**، بیماران بی‌علامت باید **آندوسکوپی** شوند تا رمیشن آندوسکوپیک تائید شود. در صورت وجود بیماری مخاطی، درمان بیمار باید عوض شود.

▣ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** آنتی‌بیوتیک‌ها در گذشته برای درمان بیماری کرون لومینال کاربرد داشتند، اما امروزه کمتر تجویز می‌شوند. در حال حاضر، کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماری کرون فعال به درمان **عوارض پیوژنیک (چرکی)** و **بیماری پری‌آنال** محدود گردیده است.

۱- **مترونیدازول** می‌تواند از عود پس از جراحی در برخی از مبتلایان به بیماری کرون جلوگیری کند، اما عوارض این دارو، استفاده از آن را محدود کرده است.

۲- فرم روده‌ای **ریفاکسیمین** در **بیماری کرون فعال لومینال خفیف تا متوسط** مؤثر است.

۳- نقش آنتی‌بیوتیک‌ها در کولیت اولسرو نامشخص است. با این وجود، آنتی‌بیوتیک وریدی به عنوان درمان اوّلیه در مبتلایان به **کولیت شدید، توکسیک و فولمینانت** که احتمال عفونت در آنها وجود دارد، به کار برده می‌شود.

۴- آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان **رشد بیش از حد باکتری‌ها** که با بیماری کرون ارتباط دارد، نیز به کار برده می‌شود.

▣ **پروبیوتیک‌ها:** ارگانیسم‌های غیرپاتوژن زنده‌ای هستند که از بیماری‌های روده جلوگیری می‌کنند یا آن را درمان می‌کنند. پروبیوتیک‌ها در درمان **التهاب کیسه ساختگی (Pouchitis)** و **کولیت اولسرو** کمک‌کننده هستند، اما نقشی در درمان بیماری کرون ندارند.

▣ **داروهای ضد اسهال و رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی:** داروهای ضداسهال و رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی درمان‌های کمکی برای کنترل **اسهال** در مبتلایان به IBD می‌باشند، اما اثری بر روی التهاب ندارند.

● **داروهای ضداسهال:** باید داروهای ضداسهال را در زمان تشدید کولیت با احتیاط تجویز نمود چرا که می‌توانند موجب **مگاکولون توکسیک** شوند. نقش اصلی این داروها کنترل اسهال در بیمارانی است که قبلاً تحت **رزکسیون روده** قرار گرفته‌اند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی:** هنگامی که **کمتر از ۱۰۰cm ایلئوم ترمینال** برداشته شود، **سوءجذب نمک‌های صفراوی** رخ می‌دهد که در این حالت، نمک‌های صفراوی وارد کولون شده، اسهال ترشحی ایجاد می‌کنند. رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی مانند **کلستیرامین** در درمان این عارضه مؤثر هستند. وقتی که بیماران تحت عمل **رزکسیون وسیع‌تر روده** (بیشتر از ۱۰۰cm ایلئوم ترمینال برداشته شود) قرار گیرند، میزان کلی نمک‌های صفراوی کم می‌شود و **سوءجذب چربی** رخ می‌دهد. به این بیماران نباید رزین‌های متصل‌شونده به نمک‌های صفراوی تجویز کرد؛ بهترین درمان برای این گروه از بیماران، **رژیم غذایی کم‌چرب و دارای تری‌گلیسیریدهای زنجیره متوسط** همراه با **داروهای ضداسهال** است.

▣ **حمایت تغذیه‌ای:** این شیوه نقش **کمکی** مهمی در درمان مبتلایان به IBD دارد اما به عنوان درمان اوّلیه نقش آن محدود به **کرون روده کوچک** (به خصوص در **کودکان**) است. بیماران از طریق **تغذیه کامل وریدی (TPN)** یا **رژیم‌های المنتال** و پس از یک مدت طولانی (حداقل ۴ هفته) می‌توانند وارد رمیشن شوند و نیاز به کورتیکواستروئید نداشته باشند. مبتلایان به بیماری کرون و کولیت اولسرو در دوره‌های تشدید بیماری، **کاهش وزن** دارند که به **کالری اضافی** نیاز پیدا می‌کنند.

۱- برای این بیماران **ویتامین‌ها و مواد معدنی** به شکل خوراکی و به صورت **مولتی‌ویتامین همراه با اسید فولیک** تجویز می‌شود.

۲- بیمارانی که **درگیری شدید ایلئوم** دارند یا **رزکسیون ایلئوم** داشته‌اند، باید **VitB12 تزریقی** دریافت کنند.

۳- مصرف‌کنندگان کورتیکواستروئید، احتیاج به **کلسیم و ویتامین D مکمل** دارند.

۴- مبتلایان به درگیری گسترده روده کوچک، سوءجذب **ویتامین‌های محلول در چربی (A, D, E, K)**، **فقرآهن** و ندرتاً **کمبود عناصر کمیاب** دارند.

۵- ممکن است در IBD فعال یا تنگی روده، یک **رژیم غذایی کم فیبر** لازم باشد.

مثال **خانم ۵۰ ساله با شکایت اسهال خونی، ۳ بار در روز، از سه هفته پیش مراجعه کرده است. درد شکمی و تب ندارد. در آزمایش مدفوع، کیست آنتاموبا گزارش شده است. بیمار تحت کولونوسکوپی قرار گرفته و اریتم و اروزیون در رکتوسیگموئید مشاهده شده است. در بیوپسی تغییرات ساختاری کریپت به شکل دو شاخه شدن و التهاب مشاهده می‌شود. کدامیک از درمان‌های زیر مناسب‌تر است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) مزالازین
ب) مترونیدازول
ج) پردنیزولون
د) سیپروفلوکساسین

الف ب ج د

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای به علت درد شکم و فیستول‌های متعدد پری آنال با تشخیص بیماری کرون تحت درمان Induction با Infliximab قرار می‌گیرد. کدامیک از داروهای زیر در درمان نگهدارنده این بیمار ارزش کمتری دارد؟
(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران ـ مرداد ۹۴)

الف) Pentaza
ب) Perdnisolone
ج) Azathioprine
د) Infliximab

الف | **ب** | ج | د

مثال زن ۲۴ ساله با تشخیص کولیت اولسرو سمت چپ کولون تحت درمان با سولفاسالازین ۴ گرم در روز و پردنیزولون می‌باشد. بیمار در سه ماه گذشته دوبار و هربار در حین کاهش دوز پردنیزولون به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم دچار عود علائم شده است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟
(بورد داخلی ـ شهریور ۸۹)

الف) افزایش دوز سولفاسالازین به ۶ گرم در روز
ب) تعویض سولفاسالازین به مزالازین ۴ گرم در روز
ج) ادامه پردنیزولون ۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۵ ماه آینده
د) تجویز آزاتیوپرین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و قطع تدریجی پردنیزولون

الف | ب | ج | **د**

مثال خانم ۲۸ ساله با شکایت دل‌پیچه و اسهال مزمن خونی از چندین ماه قبل مراجعه نموده است. اظهار می‌دارد به دنبال بروز دل‌پیچه بیمار ناگزیر است به سرعت عمل دفع انجام دهد. میزان دفعات اسهال را تا ۱۵ بار در روز ذکر می‌کند. در آزمایش مستقیم مدفوع تنها RBC و WBC فراوان دیده شده است و کشت مدفوع حاوی فلور طبیعی روده بوده است. در کولونوسکوپی رکتوم و سایر قسمت‌های کولون شدیداً ملتهب و حاوی زخم‌های سطحی فراوان است؛ در درمان این بیماری تمام دسته‌های دارویی، داروی اصلی محسوب می‌گردند، بجز:
(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) ۵- آمینوسالیسیلات‌ها نظیر مزالازین
ب) کورتیکواستروئیدها نظیر هیدروکورتیزون
ج) دیفنوکسیلات و لوپرامید
د) مهارکننده ایمنی نظیر آزاتیوپرین

الف | ب | **ج** | د

مثال به کدامیک از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده زیر که با اسهال شدید مراجعه نموده‌اند، داروی ضداسهال تجویز می‌کنید؟
(پرانترنی ـ شهریور ۸۴)

الف) کولیت اولسروز با گرفتاری روده بزرگ
ب) کولیت اولسروز محدود به کولون چپ
ج) کرون با گرفتاری روده بزرگ
د) اسهال پس از جراحی در این بیماران

الف | ب | ج | **د**

مثال آقای ۴۷ ساله مبتلا به بیماری کرون فیستولیزان با اُولیگو آرتریت مفاصل زانو، مچ پا، ساکروایلیت و حمله حاد یووئیت مراجعه می‌کند. درمان انتخابی کدام است؟
(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۱)

الف) Sulfasalazine
ب) Infliximab
ج) Indomethacin
د) Methotrexate

الف | **ب** | ج | د

درمان جراحی

▣ اندیکاسیون‌های جراحی

۱- بیمارانی که دچار عوارضی مانند **انسداد**، **پرفوراسیون**، **تنگی فیبروتیک**، **خونریزی گوارشی Massive** و **مگاکولون توکسیک** می‌شوند یا به درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند.

۲- دیسپلازی یا کانسر کولون (بسیار مهم)

▣ جراحی در کولیت اولسرو: در مبتلایان به کولیت اولسرو، بدون توجه به وسعت بیماری باید **تمام کولون** برداشته شود و جراحی، **علاج‌بخش (Curative)** است. امروزه، از جراحی **پروکتوکولکتومی توتال** به همراه **آناستوموز ایلئال پاچ** به **مقعد** یا سگمان کوتاهی از **رکتوم** برای درمان کولیت اولسرو استفاده می‌شود.

▣ جراحی در بیماری کرون: جراحی در بیماری کرون علاج‌بخش نبوده و اغلب باید از آن اجتناب شود. جراحی در کرون بیشتر برای اصلاح عوارض بیماری به کار برده می‌شود. این عوارض عبارتند از: **رزکسیون سگمنتال روده‌ای، ترمیم تنگی‌ها، برداشتن فیستول‌ها و درناژ آبسه**

مثال بیمار ۵۰ ساله‌ای با سابقه ۱۰ ساله کولیت اولسرو با گرفتاری تمام کولون مراجعه نموده است. در کولونوسکوپی انجام شده مخاط کولون سرتاسر ملتهب و زخمی بوده است. در بیوپسی انجام شده از مخاط کولون High grade dysplasia گزارش شده که توسط پاتولوژیست دیگری نیز تایید شده است. اقدام بعدی کدام است؟
(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)

الف) درمان با Infliximab
ب) درمان با استروئید تزریقی
ج) تکرار کولونوسکوپی یک سال بعد
د) کولکتومی

الف | ب | ج | **د**

مثال مرد ۲۹ ساله‌ای با سابقه کولیت اولسرو از ۲ سال قبل به علت تشدید علائم به صورت تب ۴۰ درجه، اسهال ۱۰ بار در روز همراه با رکتوراژی از ۲ روز گذشته مراجعه نموده است. سابقه مصرف مسالازین ۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز دارد. در معاینه شکم، تندرنس منتشر دارد. در رادیوگرافی شکم، دیستانسیون کولون عرضی بیشتر از 6 cm دارد. بعد از دو روز درمان با استروئید وریدی و مایعات و آنتی‌بیوتیک بهبودی نداشته است. کدام درمان توصیه می‌شود؟
(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ مرداد ۹۰)

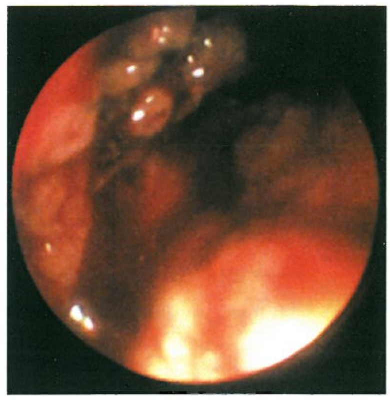
الف) کولوکتومی توتال
ب) سیکلوسپورین وریدی
ج) Infliximab
د) افزایش دوز مسالازین به ۴۸۰۰ میلی‌گرم روزانه

الف | ب | ج | د

پیش آگهی

▣ عود: میزان عود در کولیت اولسرو و به ویژه کرون بالاست.

▣ عوامل پیش‌بینی‌کننده شدت بیماری کرون: **تنگی**، **بیماری سوراخ‌کننده** و **بیماری‌های پری‌آنال** به نفع بیماری کرون شدید هستند.



شکل ۱۰-۷. کارسینوم کولون سوار شده برروی کولیت اولسرو

ریسک کانسر کولون

● **ریسک کانســـرکولون در کولیت اولسرو:** ریسـک کانسر کولون در کولیت اولسـرو افزایـش یافته و میزان آن به **وسـعت** و **طول مـدت بیماری** بسـتگی دارد. ریسک کانسر کولون ۸ تا ۱۰ سـال بعد از **پان کولیت**، ۱۵ تا ۲۰ سال بعد از **کولیت سمت چپ**، ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد.

نکته‌ای بسیار مهم **پروکتیت** به تنهایی، ریسـک کانسر کولورکتال را بالا نمی‌برد.

● **ریسک کانسرکولون در بیماری کولون:** در بیماری کرون درگیرکننده کولون، ریسک کانسر کولورکتال برابر بیمار مبتلا به کولیت اولسرو با **وسعت و طول مدت** مشـابه است. اما اگر کرون فقط روده کوچک را درگیر کرده باشد، ریسـک کانسـر کولورکتال افزایش نمی‌یابد. در بیماری کـرون، میزان بروز **کارسـینوم روده کوچک** و **لنفوم** بالا می‌رود اما خطر مطلق آن بسیار کم است **(شکل ۱۰-۷)**.

● **غربالگری:** بررسی و پایش دیسپلازی و کانسر کولون برای هردو بیماری کولیت اولسـرو و بیماری کرون باید به کمک کولونوسـکوپی، **۸ تا ۱۰ سـال** پس از شروع علائم، انجام گردد و هر **۱ تا ۳** تکرار شود.

نکته‌ای بسیار مهم **پروکتیت احتیاج به پیگیری با آندوسـکوپی و کولونوسـکوپی نـدارد**؛ امـا این بیمـاران باید **۸ سـال پس از تشـخیص** تحت کولونوسـکوپی قـرار بگیرنـد تا گسـترش بیماری بـه قسـمت‌های پروگزیمال کولون ارزیابی شود.

نکته‌ای بسیار مهم مبتلایـان بـه IBD و **کلانژیت اسـکلروزان اوّلیـه (PSC)** در معرض خطر بالایی از نظر ابتلا به **کانسـر کولون** هسـتند، لذا پس از تشخیص PSC باید **سالانه** تحت پیگیری قرار بگیرید **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

توجه کولیت اولسرو همراه با PSC ممکن است بی‌علامت بوده یا علائم کمی داشـته باشـند؛ لذا تمـام مبتلایان بـه PSC باید تحت **کولونوسـکوپی و بیوپسی** قرار گیرند و از نظر وجود کولیت اولسرو ارزیابی شوند.

● **نحوه کولونوســـکوپی و بیوپســی:** در هنگام کولونوسکوپی حداقل باید **۳۳ نمونه بیوپسـی تصادفـی (Random)** از مخاط کولون گرفته شـود، همچنیـن نمونه‌های هدفمنـد از ضایعات نیز باید گرفته شـود. به کارگیری **کروموآندوسـکوپی** قدرت تشـخیص ضایعات دیسپلاسـتیک را در مبتلایان کولیت اولسرو بالا می‌برد.

● **اندیکاســیون‌های کولکتومی:** در موارد زیر کولکتومی اندیکاسـیون دارد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- دیسپلازی غیرقابل رزکسیون

۲- شواهدی از کانسر کولورکتال

توجه **دیسـپلازی‌های پولیپوئیـد** را بـا **پولیپکتومـی** خـارج کـرده و بـا **کولونوسکوپی دوره‌ای**[1] پیگیری می‌کنیم.

مثال **بیمار خانم ۳۵ ساله با سابقه ۱۵ ساله کولیت اولسرو به شکل درگیری رکتـوم (Proctitis) به دلیل نگرانی از خطر ابتلا به کانسـر کولون مراجعه کرده و در مورد نیاز به انجام کولونوسکوپی دوره‌ای مشورت می‌نماید. در حال حاضر بیمار با دارو کنترل است و هیچ علامت بالینی ندارد. کدام اقدام توصیه می‌شود؟**

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۳)

الف) کولونوسکوپی کامل در زمان حال و هر ۲ سال یک بار

ب) رکتوسیگموئیدوسکوپی در زمان حال و هر ۲ سال یک بار

ج) کولونوسکوپی کامل در زمان حال و هر سال یک بار

د) نیاز به کولونوسکوپی یا رکتوسیگموئیدوسکوپی ندارد.

الف ب ج **د**

مثال **تمـام موارد زیر با افزایـش خطر ابتلا به آدنوکارسـینوم در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو همراه هستند، بجز:**

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) شدت التهاب مخاطی در هنگام تشخیص بیماری

ب) وسعت درگیری روده بزرگ

ج) طول مدت بیماری

د) همراهی با PSC

الف ب ج د

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- **سـیگار** نقش **محافظتـی** در برابر **کولیت اولسـرو** دارد در حالی که **بیماری کرون را شدت** می‌بخشد.

۲- کولیت اولسـرو با اسـهال **خونـی**، درد شـکم و خونریزی رکتال تظاهر می‌یابد در صورتی که کرون با درد RLQ، تب، کاهش وزن و توده التهابی قابل لمس در شکم تظاهر پیدا می‌کند. مهم‌ترین تفاوت این دو بیماری در تظاهر بالینی این اسـت که اسـهال در کولیت اولسرو، **خونی (هماتوشزی)** است ولی در کرون خونی نیست.

۳- یافته‌هایـی کـه بـه نفع کـرون هسـتند، عبارتنـد از: **التهاب ترانس‌مورال به همراه Skip lesions، گرانولوم، فیستول و آبسه، بیماری پری‌آنال و ASCA مثبت**

۴- یافته‌هایی که به نفع کولیت اولسـرو هسـتند، عبارتند از: **فقط کولون درگیر اسـت (رکتوم همیشه مبتلا اسـت)، اسهال خونی، زخم‌های سطحی، آبسه کریپتی، p-ANCA مثبت.**

۵- در **بیماری کرون**، شانس ایجاد **سنگ‌های کلیوی اگزالات کلسیم** بالا می‌رود.

1- Surveillance Colonoscopy

۶- در بیماری کرون حساس‌ترین روش رادیولوژیک برای تشخیص بیماری روده کوچک **CTE** و **MRE** است.

۷- شایع‌ترین تظاهر خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده، **آرتریت** است.

۸- کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC) در مبتلایان به **کولیت اولسرو** شایع‌تر است. درمان IBD، روند PSC را تغییر نمی‌دهد.

۹- **اریتم ندوزوم** به درمان بیماری زمینه‌ای پاسخ می‌دهد.

۱۰- **پیودرما گانگرونوزوم** با فعالیت بیماری روده‌ای ارتباط ندارد.

۱۱- عفونت با **یرسینیا انتروکولیتیکا** علائمی شبیه به **بیماری کرون** دارد.

۱۲- دو علامت مهم در بیماری کرون عبارتند از:

الف) نمای Cobblestoning

ب) نشانه ریسمان (String Sign)

۱۳- ۵-آمینوسالیسیلیک اسیدها مثل **سولفاسالازین** به صورت خوراکی یا موضعی (به شکل شیاف یا انما) در درمان **کولیت اولسرو خفیف تا متوسط** جهت القاء رمیشن و به عنوان درمان نگهدارنده (تداوم رمیشن) مؤثر و بی‌خطر هستند. اثربخشی این داروها در القاء و تداوم رمیشن در مبتلایان به بیماری کرون هنوز مشخص نشده است.

۱۴- کورتیکواستروئیدها برای **کنترل بیماری فعال** به کار برده می‌شوند، اما برای تداوم رمیشن بیماری (درمان نگهدارنده) مفید نیستند.

۱۵- مهم‌ترین کاربرد **آزاتیوپرین** و **6MP** در IBD در بیمارانی است که می‌خواهیم کورتیکواستروئید را قطع کنیم.

۱۶- مهم‌ترین کاربرد داروهای آنتی TNF-α مثل **Infiximab** درمان **فیستول** در جریان **بیماری کرون** است.

۱۷- کاربرد **آنتی‌بیوتیک‌ها** در بیماری کرون، به درمان **عوارض پیوژنیک** و **بیماری پری‌آنال** محدود می‌باشد. مترونیدازول و ریفاکسیمین برای این منظور قابل استفاده هستند.

۱۸- مهم‌ترین کاربرد داروهای ضد اسهال در IBD، کنترل اسهال در بیمارانی بوده که قبلاً تحت **رزکسیون روده** قرار گرفته‌اند.

۱۹- هدف اصلی درمان بیماری‌های التهابی روده، ایجاد **رمیشن آندوسکوپیک** است.

۲۰- ریسک کانسر کولون در کولیت اولسرو بالا می‌رود و میزان آن به **وسعت و طول مدت بیماری** بستگی دارد.

۲۱- **پروکتیت** به تنهایی ریسک کانسر کولورکتال را بالا نمی‌برد؛ لذا پروکتیت احتیاج به پیگیری توسط کولونوسکوپی ندارد.

۲۲- مبتلایان به **IBD و کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)** در معرض خطر بالایی از نظر ابتلا به کانسر کولون هستند، لذا پس از تشخیص PSC باید سالانه تحت پیگیری قرار بگیرند.

۲۳- غربالگری برای دیسپلازی و کانسر کولون باید **۸ تا ۱۰ سال بعد از آغاز علائم** شروع گردد و هر **۱ تا ۳** سال تکرار شود.

۲۴- اندیکاسیون‌های کولکتومی براساس یافته‌های کولونوسکوپی عبارتند از:

الف) دیسپلازی غیرقابل رزکسیون

ب) شواهدی از کانسر کولورکتال

PLUS
نکات مهم
Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- یافته‌های زیر به نفع **بیماری کرون** هستند:

- ضایعات تمام جداری (ترانس موران) اما ناپیوسته (Skip)
- دیواره روده ضخیم
- گرانولوم
- فیستول (به ویژه اطراف مقعد) و سینوس
- زخم عمیق
- فیبروز، واکنش لنفوئید و سروزیت

۲- یافته‌های زیر به نفع **کولیت اولسرو** هستند:

- همیشه **رکتوم** درگیر است.
- ضایعات محدود به **مخاط** و **زیر مخاط** اما **پیوسته**
- پولیپ کاذب (سودوپولیپ)
- زخم سطحی
- مگاکولون توکسیک
- استعداد بدخیمی

۸

سرطان‌های دستگاه گوارش

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۸

- درصد سئوالات فصل ۸ در ۲۰ سال اخیر: ۲٪
- مباحثی که بیشترین سئوالات را به خصوص اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱ـ کانسرهای کولورکتال، ۲ـ FAP، ۳ـ تومورهای کولورکتال Mismatch repair، ۴ـ کانسر مری و ۵ـ کانسر معده

کانسر مری

اپیدمیولوژی

بیشترین میزان بروز کانسر مری در آسیا و شرق آفریقا و کمترین میزان بروز در کشورهای غربی است. بروز کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) روبه کاهش بوده اما **آدنوکارسینوم مری** (عمدتاً در محل اتصال معده به مری) در حال بالا رفتن است که علت آن **چاقی، بیماری ریفلاکس و مری بارت** می‌باشد.

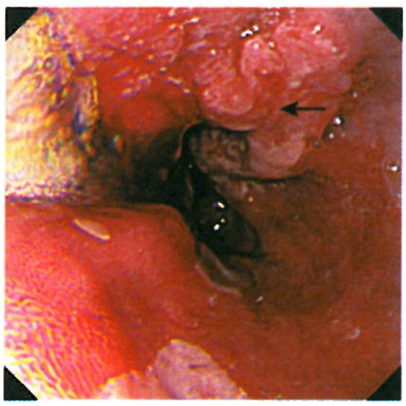
پاتولوژی

▣ **SCC:** کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) به‌طور شایع در **مناطق فوقانی مری** رخ می‌دهد و با **سیگار، الکل، رژیم غذایی و مصرف مایعات داغ** (در برخی نقاط جهان مثل چین و ایران) ارتباط دارد.

▣ **آدنوکارسینوم:** اغلب آدنوکارسینوم‌های مری در زمینه **مری بارت** ایجاد می‌شوند. تنها ۵۰٪ از مبتلایان به مری بارت، سابقه **ریفلاکس مزمن** را ذکر می‌کنند. مری بارت، ریسک ایجاد آدنوکارسینوم مری را تا **۳۰ برابر** افزایش می‌دهد و در صورت وجود **دیسپلازی High-grade**، این خطر بیشتر است **(شکل ۱-۸)**.

علائم بالینی

شایع‌ترین علائم کانسر مری، **دیسفاژی پیشرونده** و **کاهش وزن** هستند. **آنمی فقرآهن** ناشی از دفع مزمن خون نیز نسبتاً شایع بوده، اما سابقه **ریفلاکس طولانی‌مدت** چندان شایع نیست. تومورها در مراحل اوّلیه معمولاً **بی‌علامت** بوده و حین ارزیابی بیمار از نظر خونریزی گوارشی یا پیگیری مری بارت کشف می‌شوند.



شکل ۱-۸. آدنوکارسینوم مری در بخش تحتانی مری. در این بیمار آدنوکارسینوم (با پیکان مشخص شده است) برروی مری‌بارت سوار شده است.

تشخیص و Staging

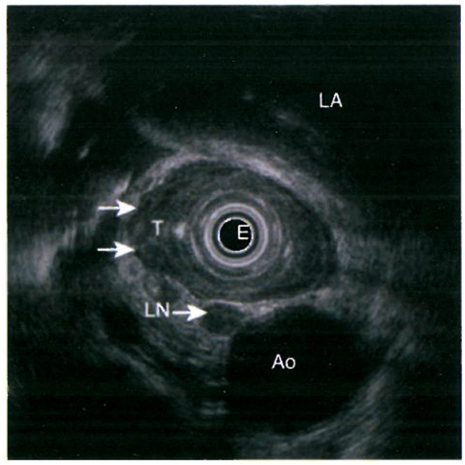
▣ **آندوسکوپی و بیوپسی:** آندوسکوپی فوقانی روش تشخیصی انتخابی کانسر مری است.

▣ **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** به کمک EUS می‌توان **عمق تهاجم تومور به دیواره مری (T)، لنفادنوپاتی اطراف مری (N)** و **لوب چپ کبد** را از نظر **متاستاز (M)** بررسی کرد **(شکل ۲-۸)**.

▣ **برونکوسکوپی:** در بیمارانی که تومور مری در **کارینا یا بالای آن** قرار دارد، برونکوسکوپی اندیکاسیون دارد.

▣ **CT-Scan و FDG-PET:** از CT-Scan با کنتراست و FDG-PET برای کشف **متاستازهای مخفی** استفاده می‌شود.

مثال **آقای ۶۵ ساله با دیسفاژی به جامدات و مایعات طی ۳ ماه اخیر مراجعه نموده است. کاهش وزن ۱۴ کیلوگرم طی این مدت را ذکر می‌کند. در آندوسکوپی، اتساع مری و مواد غذایی باقی مانده در مری گزارش گردیده است. در مانومتری، پریستالتیسم تنه مری طبیعی بوده است؛ اقدام مناسب بعدی برای ایشان کدام است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه گیلان و مازندران ـ تیر ۹۸)*



شکل ۲-۸. سونوگرافی آندوسکوپیک جهت Staging تومور مری. تومور (T) به دیواره مری گسترش یافته است (Stage T3). یک غده لنفاوی (LN) در اطراف تومور دیده می‌شود (AO = آئورت، LA = دهلیز چپ، E = مری)

الف) سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)

ب) درمان آندوسکوپیک

ج) PET Scan

د) میوتومی Heller

الف ب ج د

درمان

▣ **مراحل اوّلیه تومور:** درمـان تومورهایی که فاقد درگیری غدد لنفاوی هستند به صورت زیر است:

۱- مرحله T1a (تهاجم تومور به مخاط): رزکسیون مخاطی با آندوسکوپی

۲- مرحله T1b (تهاجم تومور به زیرمخاط): رزکسیون تومور با جراحی

▣ **بیماری پیشـرفته موضعی:** در این بیماران، درمان اسـتاندارد شامل **کمورادیوتراپی نئوادجوان** و سـپس **رزکسـیون جراحی** اسـت. در بیمارانی که کاندیـد جراحی نیسـتند، می‌تـوان از **کمورادیوتراپی** به‌عنـوان درمان قطعی استفاده کرد. رژیم شیمی‌درمانی برای درمان نئوادجوان و درمان قطعی کانسر مری شـامل **کاربوپلاتین** و **پاکلی‌تاکسـل** اسـت که همراه با **رادیوتراپی** تجویز می‌شوند.

▣ **بیماری پیشـرفته (Stage IV):** کانسر مری پیشـرفته بسیار کشنده بوده و پیش‌آگهی ضعیفی دارد. هدف درمان در این مرحله بهبود بقا و کیفیت زندگی بیماران است. داروهای شیمی‌درمانی که به تنهایی یا به صورت ترکیبی در این بیماران تجویز می‌شوند، عبارتند از: **5-FU، داروهای پلاتین، ایرینوتکان** و **داروهای تاکسان**

● **داروهای جدید**

۱- دو آنتی‌بـادی منوکلونال در سـرطان مری متاسـتاتیک در همراهی با شیمی‌درمانی به کار برده شده‌اند که نتایج مثبتی داشته‌اند، این دو آنتی‌بادی منوکلونال عبارتند از:

الف) تراستوزوماب (به‌ویژه در تومورهای **Her-2-nue** مثبت)

ب) راموسیروماب

۲- آنتی‌بادی‌های علیه **PD-1/PDL-1**

کانسر معده

اپیدمیولوژی

آدنوکاسـینوم معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در تمام جهان است. بروز و مرگ‌ومیر آدنوکارسـینوم معده کاهش قابل توجهی داشته است که علت آن استفاده از روش **منجمدسـازی** برای نگهداری مواد غذایی، کاهش استفاده از **مواد نگهدارنده** در غذاها و نیز شناخت **H. Pylori** به عنوان ریسک فاکتور این کانسـر است. با این وجود، این بیماری در شرق آسـیا، خاورمیانه و شرق اروپا همچنان شایع است.

پاتولوژی

دو نوع بافت‌شناسی اصلی وجود دارد که عبارتند از:

▣ **نوع منتشر (Diffuse) یا تمایز نیافته**

۱- در افراد **جوان‌تر** دیده می‌شود و بروز آن در حال **افزایش** است.

۲- حاول **سلول‌های Signet ring** است.

۳- به سرعت **متاستاز** داده و پیش‌آگهی آن **ضعیف** است.

۴- فقدان بیان **E-Cadherin** مهم‌ترین عامل کارسینوژن در آدنوکارسینوم نوع منتشر است.

▣ **نوع روده‌ای (Intestinal) یا تمایز یافته**

۱- در افراد **مُسن‌تر** مشاهده می‌شود و بروز آن در حال کاهش است.

۲- نوع روده‌ای تمایز یافته بوده، در زمینه **متاپلازی روده‌ای** ایجاد شـده و پیش‌آگهی آن **بهتر** است.

علائم بالینی

شـایع‌ترین علائم اوّلیه کانسـر معده، **کاهش وزن، تهوع و درد اپیگاسـتر** هستند. **سـیری زودرس** (در نوع Linitis plastica)، **دیسفاژی** (در تومورهای کاردیا یا محل اتصال معده به مری) و **خونریزی گوارشـی** نیز شـایع هسـتند. شایع‌ترین محل متاستاز، **کبد، سطح پریتوئن (عامل ایجاد آسیت)، غدد لنفاوی دوردسـت** و با شیوع کمتر **تخمدان‌ها (تومور کروکنبرگ)** و **ریه‌ها** هستند. ممکن است در هنگام تشخیص، علائم متاستاز دوردست وجود داشته باشند.

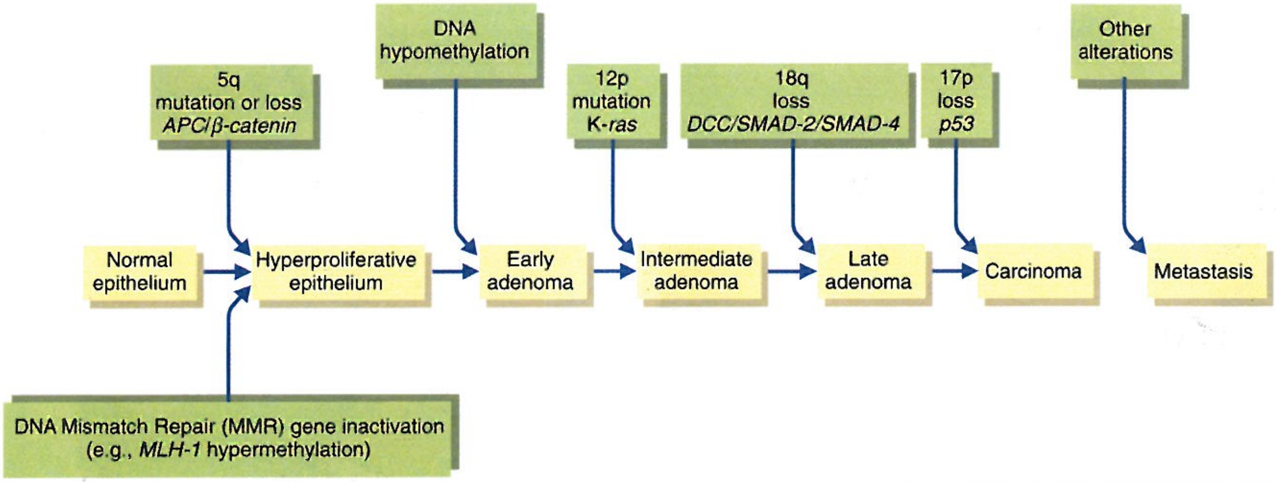
تشخیص

روش تشـخیصی استاندارد کانسـر معده، **آندوسـکوپی فوقانی** است. به کمک **EUS** و **CT-Scan قفسـه سـینه، شـکم و لگن**، می‌توان مرحله TNM تومور را بررسی کرد.

۱- تشـخیص **Linitis plastica** دشـوار اسـت، چرا که ضایعه مخاطی مشـخصی ایجـاد نمی‌کنـد. برای تشـخیص دقیـق آن بایـد از روش‌های رادیولوژیک و آندوسکوپی و **بیوپسی‌های عمقی** استفاده کرد.

۲- لاپاروسـکوپی می‌تواند در Staging دقیق کانسـر معده (در بیمارانی که نتایج سـایر روش‌ها منفی بوده اسـت) و کاهش لاپاروتومـی غیرضروری کمک‌کننده باشد.

توجه نقش **PET-Scan** در تشخیص کانسر معده در حال افزایش است.



شکل ۳-۸. توالی تبدیل آدنوم کولون به کارسینوم

نکته در بیماران High-risk و نیز در کشورهای با بروز بالا، **غربالگری** به کمک **آندوسکوپی** توصیه می‌شود.

درمان

■ **بیماری غیرمتاستاتیک:** اساس درمان تومورهای غیرمتاستاتیک **جراحی** است.

۱- جراحی محدود (دایسکشن D1) فقط شامل برداشتن **غدد لنفاوی اطراف معده** است.

۲- جراحی وسیع (دایسکشن D2) شامل برداشتن **معده، تمام غدد لنفاوی اطراف و طحال** بوده و نسبت به دایسکشن D1 ارجحیت دارد؛ اما احتمال موربیدیتی و مورتالیتی در این روش بیشتر است.

■ **تومورهای پیشرفته موضعی:** در این بیماران، علاوه بر جراحی، از **شیمی‌درمانی حول و حوش جراحی** با **داروهای پلاتین** یا **کمورادیوتراپی پس از جراحی با 5-FU** استفاده می‌شود.

■ **بیماری متاستاتیک:** در این بیماران، **شیمی‌درمانی تسکینی** موجب بهبود بقا و پیش‌آگهی می‌شود. **تراستوزوماب** و **راموسیروماب** نیز همراه با شیمی‌درمانی در این مرحله به کار برده می‌شوند.

پیش آگهی

۱- پیش‌آگهی کانسر معده به **Stage** آن بستگی دارد.

۲- پیش‌آگهی بیماران در **شرق آسیا** نسبت به کشورهای غربی بهتر است که ممکن است به‌علت غربالگری روتین با آندوسکوپی یا تفاوت در بیولوژی تومور باشد.

یادداشت:

کانسر کولورکتال

اپیدمیولوژی

کانسر کولورکتال سوّمین سرطان شایع است. شیوع کانسر کولورکتال رو به **افزایش** بوده و یکی از شایع‌ترین کانسرهاست.

■ **ریسک فاکتورها:** **چربی رژیم غذایی، گوشت قرمز، میزان پائین فیبر رژیم غذایی، چاقی، الکل و سابقه بیماری‌های التهابی روده (IBD)** از ریسک فاکتورهای کانسر کولورکتال هستند.

■ **عوامل محافظت‌کننده:** **فعالیت فیزیکی، مکمل استروژنی، ویتامین فولات، آسپیرین و داروهای NSAID** در برابر کانسر کولورکتال اثر محافظتی دارند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال **کدامیک از داروهای زیر، در کاهش احتمال بروز کانسرهای کولورکتال می‌تواند مؤثر باشد؟** *(پرانترنی شهریور ۹۶ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) متفورمین
ب) آتورواستاتین
ج) کاپتوپریل
د) آسپیرین

الف ب ج د

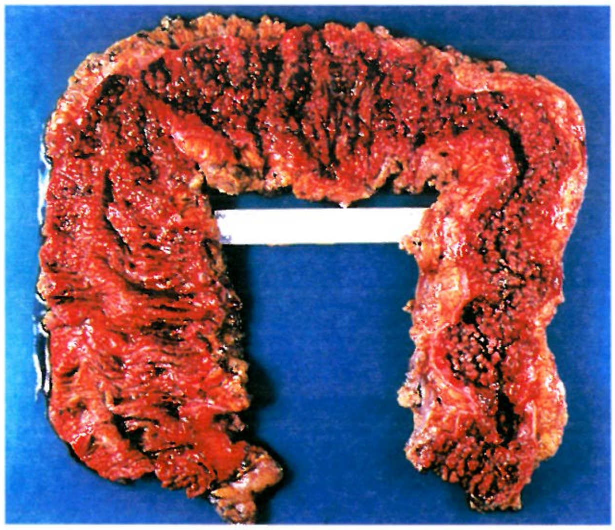
پاتولوژی

آدنوکارسینوم کولون از اپی‌تلیوم طبیعی کولون تا کانسر، مراحلی را طی می‌کند به طوری که بیشتر سرطان‌های کولون از **پولیپ‌ها** به وجود می‌آیند.

■ **پولیپ‌های آدنوماتو:** شایع‌ترین پولیپ‌های نئوپلاستیک هستند که می‌توانند به سمت کانسر پیشرفت کنند **(شکل ۳-۸)**.

■ **پولیپ‌های هامارتومی:** معمولاً نئوپلاستیک نیستند، اما می‌توانند بخشی از **سندرم پولیپوز جوانان** یا **سندرم پوتز-جگرز** بوده و دچار بدخیمی شوند.

نکته **پولیپ‌های دندانه‌دار (Serrated)** با سایز **10 mm یا بزرگتر** و همراه با **دیسپلازی**، باید مشابه آدنوم‌های High-risk درمان شوند.



شکل ۴-۸. پولیپ آدنوماتوز فامیلیال (FAP)

سندرم‌های ارثی

سندرم‌های ارثی متعددی فرد را مستعد به کانسر کولون می‌کنند. این سندرم‌ها عامل ۳ تا ۵٪ کانسرهای کولون بوده و در ۲ گروه زیر تقسیم‌بندی می‌گردند:

▣ **پولیپ آدنوماتوز فامیلیال (FAP):** یک موتاسیون اتوزوم غالب در **ژن APC** است. کولون حاوی **صدها تا هزاران پولیپ** است که از دوران **نوجوانی** ایجاد شده و در **اوایل بزرگسالی** به کانسر تبدیل می‌شود. سندرم‌های پوتز جگرز، پولیپوز جوانان و سندرم Cowden، سندرم‌های دیگری هستند که موجب استعداد ارثی تبدیل پولیپ‌های کولورکتال به کانسر می‌گردند **(شکل ۴-۸ و ۵-۸)**.

توجه پولیپوز مرتبط با MYH نیز به علت موتاسیون اتوزوم مغلوب در **ژن MYH** ایجاد می‌شود.

▣ **کانسر کولورکتال غیرپولیپوزی ارثی:** نام دیگرآن سندرم **Lynch** است. موتاسیون‌های مغلوب در مسیر Mismatch repair مثل **MSH2**، **MSH3**، **MSH6**، **MLH1**، **MLH3** و **PMS2** موجب آدنوکارسینوم می‌شوند. این بیماران سابقه فامیلی کانسر کولون و سرطان‌های وابسته (مانند کانسرهای اندومتر رحم، تخمدان، معده و روده کوچک) دارند.

علائم بالینی

هماتوشزی و تغییر در Bowel habits علائم کلاسیک کانسر کولون هستند. در مراحل اوّلیه معمولاً **بی‌علامت** بوده و به وسیله **غربالگری** تشخیص داده می‌شوند. در مراحل پیشرفته، انسداد روده یا پرفوراسیون، خونریزی رکتال، کاهش وزن، درد شکم و آسیت (به علت متاستازهای کبدی یا پریتونئال) ممکن است وجود داشته باشند.

▣ **تظاهر تومورهای با اختلال Mismatch repair:** این تومورها دارای تظاهرات خاص زیر هستند:

۱- در سمت **راست کولون** و **زنان جوان** شایع‌تر هستند.

۲- تمایز کمی دارند **(Poorly differentiated)**



شکل ۵-۸. پیگمانتاسیون‌های جلدی ـ مخاطی در سندرم پوتز ـ جگرز

۳- از نظر موضعی **پیشرفته** بوده اما گسترش قابل ملاحظه‌ای به **غدد** لنفاوی ندارند.

مثال **در مورد کانسرهای کولورکتال که با اختلال در Mismatch repair همراه هستند، کدام گزینه غلط است؟**

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) در سن پائین‌تری بروز می‌کند.
ب) در طرف راست بیشتر مشاهده می‌شود.
ج) در مردان شایع‌تر است.
د) Poorly differentiated هستند.

الف ب ج د

مثال **خانم ۳۹ ساله به علت آنمی فقرآهن و خون مخفی در مدفوع و یبوست اخیر تحت کولونوسکوپی قرار می‌گیرند و توده در کولون صعودی گزارش می‌شود. گزارش پاتولوژی آدنوکارسینوم Well differentiated همراه با درگیری لنف نود بوده است. با توجه به شک به Mismatch repair pathway بررسی برای بیمار انجام شد. تمام یافته‌های بیمار به نفع کانسرهای مرتبط با Mismatch repair pathway می‌باشد، بجز:**

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ سئوال مشترک تمام قطب‌ها)

الف) جنس خانم　　ب) سن پائین
ج) گزارش پاتولوژی　　د) توده سمت راست

الف ب ج د

تشخیص

غربالگری در کانسر کولون بسیار مهم است. روش‌های غربالگری عبارتند از:

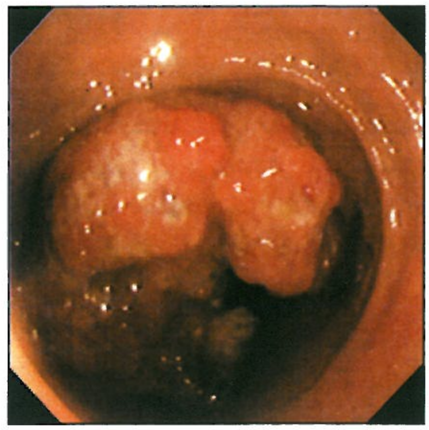
۱- آزمایش Occult blood مدفوع

۲- روش‌های تصویربرداری: باریم انما و CT کولونوگرافی

۳- روش‌های آندوسکوپیک: سیگموئیدوسکوپی Flexible و کولونوسکوپی

▣ **کولونوسکوپی:** کولونوسکوپی **استاندارد طلایی** تشخیص و تائید کانسر کولون است. همچنین کولونوسکوپی یک روش پیشگیری‌کننده است چرا که به کمک آن می‌توان پولیپ‌های آدنوماتوز را که زمینه‌ساز کانسر هستند، خارج نمود **(شکل ۶-۸)**.

▣ **CT-Scan:** پس از تشخیص کانسر کولون، جهت ارزیابی **متاستاز دور دست** باید **CT-Scan قفسه سینه، شکم و لگن** انجام شود.



شکل ۶-۸. کارسینوم پولیپوئید کولون در کولونوسکوپی

توجه از **MRI لگن** یا **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** برای تعیین موقعیت دقیق کانسر رکتوم و ارزیابی میزان گسترش آن قبل از درمان نئوادجوان، استفاده می‌شود.

درمان

■ **رزکسیون جراحی:** در بیماران با تومور قابل رزکسیون، جراحی درمان انتخابی است. رزکسیون شامل سگمان درگیر، به همراه مزانتر و غدد لنفاوی درناژکننده می‌باشد. این جراحی‌ها امروز به‌صورت **لاپاراسکوپیک** انجام می‌شوند.

■ **شیمی‌درمانی بعد از جراحی (شیمی‌درمانی ادجوان):** براساس یافته‌های پاتولوژیک (Stage بیمار) انجام می‌شود:

۱- در Stage I (N0، T2 یا T1)، شیمی‌درمانی توصیه نمی‌گردد.

۲- در Stage III (هرنوع T، +N)، شیمی‌درمانی توصیه می‌شود.

۳- در Stage II (T3 یا T4، N0)، شیمی‌درمانی مورد اختلاف نظر است.

توجه **فلوروپیریمیدین (Capecitabine, 5-FU)** به همراه **Oxaliplatin** به مدت **۶ ماه** رژیم شیمی‌درمانی استاندارد است.

■ **کانسرهای رکتال:** میزان عود موضعی در کانسرهای رکتال بالاست، لذا حتماً **قبل از جراحی** باید **شیمی‌درمانی و رادیوتراپی** صورت گرفته و در هنگام جراحی می‌بایست تمام **مزورکتال** برداشته شود.

■ **کانسرهای کولورکتال متاستاتیک:** این موارد باید با شیمی‌درمانی (شامل فلوروپیریمیدین‌ها، Oxaliplatin و Irinotecan)، درمان شوند. کانسر کولون یکی از معدود سرطان‌هایی است که می‌توان برخی از موارد متاستاتیک آن را با جراحی و درمان‌های سیستمیک تهاجمی درمان نمود. لذا پس از تشخیص کانسر اوّلیه باید اقدامات پیگیری زیر انجام شود:

۱- معاینه فیزیکی منظم

۲- CT-Scan

۳- اندازه‌گیری CEA سرم

■ **توصیه‌های بهداشتی به مبتلایان:** ورزش و اصلاح رژیم غذایی (کاهش گوشت قرمز و چربی و افزایش مصرف میوه، سبزیجات و فیبر)، Outcome بیماران را بهبود می‌بخشد. ارزیابی ریسک ابتلا در **خانواده بیماران** باید حتماً انجام و در صورت شک به سندرم های ارثی می‌بایست **مشاوره ژنتیک** انجام شود.

مثال **بعد از درمان سرطان کولون در پیگیری بیمار کدام روش ارزش کمتری دارد؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۷)*

الف) معاینه فیزیکی منظم

ب) انجام CT-Scan شکم و لگن

ج) اندازه‌گیری CEA

د) اندازه‌گیری پروفایل آهن

الف ب ج **د**

پیش آگهی

در بین تمام کانسرهای دستگاه گوارش، کانسر کولورکتال **بهترین پیش‌آگهی** را دارد. در بیماری غیرمتاستاتیک، بقاء ۵ ساله با توجه به میزان درگیری غدد لنفاوی از ۵۰ تا ۹۵٪ است.

نکته‌ای بسیار مهم مهمترین روش برای بهبود Outcome درکانسرهای کولورکتال، **غربالگری زودرس** است.

کانسر آنال

اپیدمیولوژی

کانسر آنال یک بدخیمی نادر است. عفونت با **ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)** قویاً با کانسر آنال مرتبط است، به همین دلیل در مبتلایان به **ایدز** (به علت ضعف ایمنی) و کسانی که **مقاربت آنال** دارند (به دلیل افزایش انتقال HPV) کانسر آنال شایع‌تر است. **کوندیلوما آکومیناتا**، ضایعه اوّلیه برای به وجود آمدن کانسر آنال است.

نکته‌ای بسیار مهم ویروس **HPV** (به ویژه انواع ۱۶ و ۱۸) با غیرفعال کردن ژن‌های سرکوبگر تومور **TP53** و **RB1** فرد را مستعد کانسر آنال می‌کنند.

توجه **التهاب موضعی مزمن** به علت بیماری‌های التهابی روده، فیشرها و فیستول‌های آنال راجعه ممکن است موجب کانسر آنال شود.

توجه کانسر آنال از نظر بافت‌شناسی، **اسکواموس سل کارسینوما (SCC)** است.

علائم بالینی

علائم موضعی مثل **خارش دور آنال**، **خونریزی**، **ترشح و احساس توده**، علائم بالینی شایع هستند. در **بیماری کرون** در صورت وجود **ضایعه پری آنال** که با درمان بهبود نمی‌یابند باید شک به بدخیمی برانگیخته شود.

تشخیص

بیوپسی، تشخیص را قطعی می‌سازد. برای بررسی متاستاز دور دست باید **CT-Scan قفسه سینه، شکم و لگن** انجام شود. **غدد لنفاوی اینگوینال** حتماً باید معاینه شود چرا که منطقه شایعی برای متاستازهای اوّلیه هستند.

درمان

کانسر آنال یکی از اندک تومورهای بدخیم Solid است که می‌توان آن را بدون رزکسیون جراحی درمان کرد. **شیمی‌درمانی ترکیبی با 5-FU و میتومایسین** به همراه **رادیوتراپی**، درمان علاج‌بخش استاندارد می‌باشد.

پیش آگهی

بیشتر از ۷۰٪ موارد باید با **کمورادیاسیون** درمان شوند. بیماری عود کننده معمولاً با **اکسیزیون جراحی** (اگر موضعی باشد) یا **شیمی‌درمانی سیستمیک** (اگر عود دوردست باشد) درمان می‌گردد.

نکته **واکسیناسیون برعلیه HPV**، انجام **پاپ‌اسمیر آنال** در افراد پرخطر و **درمان عفونت HIV** موجب کاهش بروز کانسر آنال می‌شوند.

کارسینوم هپاتوسلولر

اپیدمیولوژی

کارسینوم هپاتوسلولر دوّمین علت مرگ ناشی از کانسر در مردان بوده و سرطانی شایع است.

اتیولوژی

کارسینوم هپاتوسلولر غالباً در مبتلایان به **سیروز** ایجاد می‌شود. **الکل، هپاتیت B و C** شایع‌ترین علل سیروز هستند. هموکروماتوز، سیروز صفراوی اوّلیه، کمبود α1 آنتی‌تریپسین و هموکروماتوز از سایر علل سیروز می‌باشند.

علائم بالینی

دیستانسیون شکم ناشی از آسیت، خستگی، بی‌اشتهایی، از دست رفتن عضلات و آنسفالوپاتی از علائم کارسینوم هپاتوسلولر می‌باشند. نارسایی حاد کبد و درد RUQ هم از علائم کارسینوم هپاتوسلولر هستند.

توجه غربالگری با **سونوگرافی** در مبتلایان به سیروز می‌تواند به صورت تصادفی موجب تشخیص کارسینوم هپاتوسلولر شود.

تشخیص

کارسینوم هپاتوسلولر یکی از بدخیمی‌های نادری است که می‌توان آن را **بدون تائید بافت‌شناسی (بدون انجام بیوپسی)** تشخیص داد. کرایتریاهای تشخیصی غیربافت‌شناسی کارسینوم هپاتوسلولر، عبارتند از:

۱- سیروز زمینه‌ای

۲- α-FP بالاتر از ۴۰۰ ng/ml

۳- یافته‌های تشخیصی در CT-Scan با کنتراست یا MRI (Enhance شدن شریانی و ناپدید شدن سریع)

توجه اگر بیمار سیروز نداشته باشد، برای تشخیص **بیوپسی (تایید بافت‌شناسی)** لازم است.

نکته‌ای بسیار مهم در مبتلایان به **سیروز** باید به طور منظم اندازه‌گیری **α-FP و سونوگرافی** جهت تشخیص سریع HCC صورت پذیرد.

مثال **مرد ۵۰ ساله مبتلا به سیروز، به دلیل بی‌اشتهایی، خستگی و تشدید آسیت مراجعه نموده است. در سونوگرافی، یک ضایعه ۳ سانتی‌متری در لوب راست کبد گزارش شده است، کدامیک از اقدامات زیر را توصیه نمی‌کنید؟**

(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) AFP
ب) CT-Scan
ج) بیوپسی ضایعه کبدی
د) MRI

الف ب ج د

درمان

۱- در **تومورهای کوچک**، رزکسیون جراحی ممکن است علاج‌بخش باشد. قبل از جراحی باید **تست‌های عملکردی کبدی** انجام شود تا مطمئن شویم بیمار کاندید مناسب رزکسیون پارشیل کبد می‌باشد.

۲- پیوند کبد، در درمان HCC و سیروز، انتخاب خوبی است. برای تعیین این که بیمار کاندید مناسبی برای پیوند کبد است یا خیر، از معیارهای میلان به قرار زیر استفاده می‌شود:

الف) یک تومور منفرد مساوی یا کمتر از ۵ cm

ب) یک تا ۳ تومور کوچکتر از ۳ cm بدون تهاجم عروقی

۳- درسرطان‌های کبد متاستاتیک از داروهای **Lenvatinib**، **Sorafenib**، **Cabozantinib**، **Pembrolizumab** و **Nivolumab** استفاده می‌شود.

پیش آگهی

پیش‌آگهی کارسینوم هپاتوسلولر به شدت **بیماری زمینه‌ای** بستگی دارد. در بیمارانی که تحت رزکسیون جراحی یا پیوند کبد قرار می‌گیرند، میزان بقاء ۵ ساله، حدود ۵۰٪ است.

کانسر پانکراس

اپیدمیولوژی

کانسر پانکراس هشتمین علت مرگ ناشی از کانسر در جهان بوده و در کشورهای غربی شایع‌تر است. **سیگار، چاقی و پانکراتیت مزمن** ریسک فاکتورهای ثابت شده آن هستند. موتاسیون‌های ژن‌های **BRCA1**، **BRCA2** و **PALB2** و سندرم‌های خانوادگی شانس ایجاد کانسر پانکراس را افزایش می‌دهند.

توجه **نئوپلاسم‌های موسینی پاپیلری داخل مجرایی (IPMN)** پیش‌ساز کارسینوم پانکراس هستند و باید تحت نظر گرفته شوند.

پاتولوژی

کانسر پانکراس ممکن است از منشأ سلول‌های اپی‌تلیال یا آندوکرین باشد.

▣ **آدنوکارسینوم داکتال پانکراس:** شایع‌ترین کانسر پانکراس **(۸۵٪ موارد)** بوده که از اپی‌تلیوم مجاری پانکراس منشأ می‌گیرد.

تومورهـای نوروآندوکرین: ایـن تومورها نادر بوده و از سـلول‌های آندوکریـن پانکراس منشـأ می‌گیرند. این تومورها ممکن اسـت **غیرعملکردی** بوده یا هورمون‌هایی از جمله **انسـولین (انسولینوما)**، **گاسترین (گاسترینوما)**، **گلوکاگون (گلوکاگونوما)** یا **پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIPoma)** ترشح کنند.

علائم بالینی

آدنوکارسـینوم پانکراس: شـایع‌ترین علائم آدنوکارسینوم پانکراس، **درد، زردی و کاهش وزن** هسـتند. **ترومبوآمبولی وریدی** ممکن اسـت در کانسر پانکراس دیده شود.

نکته‌ای بسیار مهم **دیابت نوع ۲ نوظهور در فرد بالای ۵۰ سال** بدون چاقی و سایر ریسک فاکتورها شک به کانسر پانکراس را برمی‌انگیزد.

تومورهـای نوروآندوکرین: تومورهای نوروآندوکریـن معمولاً به‌طور تصادفی کشـف شـده یا با علائم ناشـی از تولید بیش از حد هورمون از جمله **هیپوگلیسـمی** (در انسولینوما)، **سـندرم زولینجر ـ الیسـون** (در گاسترینوما)، **هیپرگلیسـمی** (در گلوکاگونوما) و **اسـهال** به همراه **اختـلالات الکترولیتی** (در VIPoma) تظاهر پیدا می‌کنند.

تشخیص

۱- در صورت شـک به کانسـر پانکراس، **سـونوگرافی شـکم** اوّلین روش غربالگری است.

۲- CT-Scan و **MRI** در تشـخیص تومور، ارتبـاط آن با عروق اطراف و بررسی متاستاز کمک‌کننده هستند.

۳- EUS و **ERCP** بـه مشـاهده بهتـر ضایعه، رفع انسـداد صفراوی با استنت‌گذاری و نمونه‌برداری بافتی برای تائید تشخیص هیستولوژیک کمک می‌کنند.

۴- سـینتی‌گرافی رسـپتور سوماتواسـتاتین برای تعیین محل تومورهای نوروآندوکرین مخفی به کار برده می‌شود.

درمان

جراحی: اکثر آدنوکارسـینوم‌های پانکراس قابل جراحی نیسـتند، چرا که محل آناتومیک آنها بسـیار مشکل اسـت. ازآنجایی که در زمان تشخیص تومور، **درگیری شـریان سـلیاک، شـریان و ورید مزانتریک فوقانی و ورید پورت** وجـود دارد، تنها ۱۵ تـا ۲۰٪ از بیماران کاندید جراحی هسـتند. **جراحی ویپل (پانکراتیکودئودنکتومی)** و **پانکراتکتومی دیسـتال** روش‌های استاندارد جراحی آدنوکارسـینوم پانکراس هسـتند؛ با این وجود، بقای ۵ سـاله بیماران بعد از رزکسیون، کمتر از ۲۰٪ است.

شیمی‌درمانی: شـیمی‌درمانی با ترکیب FU-5، ایرینوتکان و اگزالیپلاتین (FOLFIRINOX) یا ترکیب جمسیتابین و Nab-paclitaxel موجب بهبود بقای بیماران **پس از جراحی** و نیز در **کانسر متاستاتیک پانکراس** می‌شوند.

درمان تسـکینی: درمان تسـکینی، بخـش بزرگی از درمان کانسـر پانکراس اسـت. ارجاع به مشـاوره تغذیـه، تجویز اُوپیوئیدها، بلوک شـبکه عصبی سـلیاک، درناژ صفراوی و جراحی تسـکینی به بهبـود کیفیت زندگی بیماران کمک می‌کند.

درمـان تومورهـای نوروآندوکریـن: در تومورهـای نوروآندوکرین غیرقابل رزکسـیون، می‌توان از **درمان انتظاری** یا **آنالوگ‌های سوماتواسـتاتین** اسـتفاده کرد. داروهای **Everolimus** و **Sunitinib** موجب بهبود پیش‌آگهی این تومورها می‌شوند.

پیش‌آگهی

آدنوکارسینوم پانکراس پیش‌آگهی **بسیار ضعیفی** دارد، به طوری که بقای ۵ سـاله بیماران کمتر از ۱۰٪ بوده و در طی دهه‌های اخیر بهبود نیافته اسـت. پیش‌آگهـی تومورهـای نوروآندوکرین بهتر بوده و بـه Stage و Grade تومور بستگی دارد.

کلانژیوکارسینوم (کانسر مجاری صفراوی)

اپیدمیولوژی

کلانژیوکارسـینوم از اپی‌تلیـوم مجـاری صفراوی داخـل و خارج کبدی منشأ می‌گیرد. **کانسر کیسـه صفرا و آمپول واتر** نیز گاهاً جزء کلانژیوکارسینوم‌ها دسته‌بندی می‌شوند، اما ریسک فاکتورها و تظاهرات بالینی این تومورها متفاوت است. کلانژیوکارسینوم تومور غیرشـایعی بوده؛ اما بروز آن به علل نامشخص در حال افزایش اسـت. ریسـک فاکتورهـای کلانژیوکارسـینوم، عبارتند از: **کلانژیت اسکلروزان، سـنگ‌های صفراوی، کله‌سیسـتیت، بیماری مزمن کبد، تماس با سموم، سندرم متابولیک و عفونت‌ها**

توجه اغلب کلانژیوکارسینوم‌ها از نوع **آدنوکارسینوم** هستند.

علائم بالینی

۱- زردی بـدون درد، خـارش، ادرار تیـره و مدفـوع روشـن از علائـم کلانژیوکارسینوم خارج کبدی بوده که به‌علت انسداد صفراوی رخ می‌دهند.

۲- کلانژیوکارسینوم داخل کبدی معمولاً با **درد مبهم RUQ** تظاهر می‌یابد یا به‌طور **اتفاقی** در تصویربرداری یافت می‌شود.

۳- کارسینوم کیسه صفرا گاهی به‌طور **اتفاقی** و در بررسی پاتولوژیک کیسه صفرا **پس از کله‌سیستکتومی** (به علت سنگ صفراوی یا کله‌سیستیت) کشف می‌شود.

تشخیص

در **سـونوگرافی شـکم**، اتسـاع مجاری صفراوی دیده می‌شـود، اما برای تائید تشـخیص کلانژیوکارسـینوم نیاز به انجام **CT-Scan** یا **MRCP** است. در برخی بیماران از همان ابتدا، **ERCP** انجام شـده تا علاوه بر مشاهده تومور و انجام بیوپسـی، اقدامات درمانی برای رفع انسداد انجام شود. **سونوگرافی آندوسـکوپیک (EUS)** به تشـخیص محل تومور و میزان گسترش آن کمک می‌کند.

درمان



▣ کلانژیوکارسینوم: رزکسیون تومور با مارژین منفی تنها درمان علاج‌بخش برای کلانژیوکارسینوم‌های داخل و خارج کبدی است. احتمال رزکسیون کامل تومور در کلانژیوکارسینوم‌های دیستال بیشتر از کلانژیوکارسینوم‌های پروگزیمال و داخل کبدی است. **شیمی‌درمانی ادجوان پس از جراحی (با یا بدون رادیاسیون)** با داروهای جمسیتابین، پلاتین و 5-FU در تمام بیماران توصیه می‌شود.

▣ کانسر کیسه صفرا و آمپول واتر: رزکسیون تومور به همراه **دایسکشن غدد لنفاوی** درمان استاندارد کانسر کیسه صفرا و آمپول واتر است. نقش درمان ادجوان در این تومورها مشخص نیست.

۱- درمان کانسر کیسه صفرا پس از جراحی مشابه کلانژیوکارسینوم است.

۲- کانسرهای آمپول واتر پیش‌آگهی بهتری دارند و معمولاً بیماران پس از جراحی، فقط **پیگیری** می‌شوند.

▣ Stage IV

۱- درمان استاندارد کلانژیوکارسینوم و کانسر کیسه صفرا Stage IV، شامل **شیمی‌درمانی** با جمسیتابین و سیس‌پلاتین است.

۲- درمان کارسینوم آمپولری Stage IV مشابه کانسر پانکراس است.

! توجه پیش‌آگهی کلانژیوکارسینوم حتی پس از رزکسیون علاج‌بخش، **ضعیف** بوده و متوسط بقاء کمتر از ۱۲ ماه است.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- **SCC مری** در **قسمت‌های فوقانی مری** بیشتر دیده می‌شود و با **سیگار، الکل، رژیم غذایی و مصرف مایعات داغ** ارتباط دارد.

۲- شیوع SCC مری در حال **کاهش** و آدنوکارسینوم مری در حال **افزایش** است.

۳- **مری بارت** شانس ایجاد **آدنوکارسینوم مری** را افزایش می‌دهد.

۴- **آندوسکوپی** روش تشخیص انتخابی **کانسر مری** است.

۵- به کمک **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** می‌توان عمق تهاجم تومور مری به **دیواره مری (T)**، **لنفادنوپاتی اطراف مری (N)** و **لوب چپ کبد** را از نظر **متاستاز (M)** بررسی کرد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۶- **آسپیرین و داروهای NSAID** در برابر **کانسر کولورکتال** اثر محافظتی دارند.

۷- **پولیپ‌های آدنوماتو** بیشتر به سمت کانسرهای کولورکتال پیشرفت می‌کنند.

۸- برای ارزیابی متاستاز دوردست ناشی از کانسر کولون باید **CT-Scan قفسه سینه، شکم و لگن** انجام داد.

۹- در بین تمام کانسرهای دستگاه گوارش، **کانسر کولورکتال بهترین پیش‌آگهی** را دارد.

۱۰- کانسرهای کولورکتال با اختلال **Mismatch repair** دارای ویژگی‌های زیر هستند:

الف) در سمت راست کولون و زنان جوان شایع‌تر هستند.

ب) تمایز کمی دارند.

ج) از نظر موضعی پیشرفته بوده ولی به غدد لنفاوی گسترش ندارند.

۱۱- عفونت با **ویروس HPV** قویاً با **کانسر آنال** مرتبط است.

۱۲- **کانسر آنال** یکی از اندک تومورهای بدخیم Solid است که می‌توان آن را **بدون رزکسیون جراحی** درمان کرد. **شیمی‌درمانی ترکیبی** با **5-FU و میتومایسین** به همراه **رادیوتراپی**، درمان علاج‌بخش استاندارد می‌باشد.

۱۳- در مبتلایان به سیروز باید به طور منظم **اندازه‌گیری α-FP** و **سونوگرافی** جهت تشخیص سریع **کارسینوم هپاتوسلولر کبدی** صورت پذیرد.

۱۴- **آدنوکارسینوم داکتال پانکراس**، شایع‌ترین کانسر پانکراس بوده که از اپی‌تلیوم مجاری پانکراس منشاء می‌گیرد.

۱۵- شایع‌ترین علائم آدنوکارسینوم پانکراس، **درد، زردی و کاهش وزن** هستند.

۱۶- در صورت شک به کانسر پانکراس، **سونوگرافی شکم** اوّلین روش غربالگری است.

۱۷- از آنجایی که در زمان تشخیص کانسر پانکراس، درگیری **شریان سلیاک، شریان و ورید مزانتریک فوقانی و ورید پورت** وجود دارد، تنها ۱۵ تا ۲۰٪ از بیماران کاندید جراحی هستند.

PLUS

Next Level

نکات مهم

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- مری بارت، ریسک **آدنوکارسینوم مری** را افزایش می‌دهد.

۲- آدنوکارسینوم مری در نمای میکروسکوپی به شکل **ضایعات غددی** بوده که **موسین** ترشح می‌کنند.

۳- ویژگی‌های پاتولوژی SCC از جمله SCC مری به قرار زیر هستند:

- آشیانه‌هایی از کراتین (Nest of keratin)
- پُل‌های بین سلولی (Intercellular bridges)
- تشکیل مروارید (Pearl formation)

۴- **آدنوکارسینوم مری** بیشتر در $\frac{1}{3}$ **دیستال مری** ایجاد شده در حالی که **SCC** بیشتر در $\frac{1}{3}$ **میانی مری** رخ می‌دهد.

۵- ۷۵٪ از پولیپ‌های معده از نوع **التهابی** یا **هیپرپلاستیک** بوده و به صورت شایع بر روی **گاستریت مزمن** ایجاد می‌شوند.

۶- پولیپ‌های غدد فوندوس معده بیشتر متعاقب مصرف **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** ایجاد می‌شوند. این پولیپ‌ها توسط **سلول‌های اصلی (Chief)** و **پاریتال** مفروش گردیده‌اند.

۷- ویژگی‌های مهم **آدنوکارسینوم منتشر معده** به قرار زیر است:

- موتاسیون **CDH1** و فقدان پروتئین سرکوبگر تومور **E-cadherin** در ایجاد آن نقش مهمی دارد.
- از سلول‌های **Signet-ring** تشکیل یافته است.
- موجب **واکنش دسموپلاستی** شده که دیواره معده را سفت و محکم می‌کند.

۸- نکات مهم در تومور کارسینوئید، عبارتند از:

- شایعترین محل ایجاد آن در **روده کوچک** است.
- در نمای ماکروسکوپی، ظاهری **پولیپوئید** دارد و در نمای میکروسکوپی از **سلول‌های مشابه** با **سیتوپلاسم گرانولر صورتی و هسته گرد تا بیضی** تشکیل شده است.
- مهمترین عامل در پیش‌آگهی تومور کارسینوئید، **محل تومور** است. تومورهای روده کوچک **(ژژنوم و ایلئوم)** تهاجمی‌ترین و تومور **آپاندیس**، خوش‌خیم‌ترین هستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۹- مهمترین و کاراکتریستیک‌ترین یافته در تومور GIST، **موتاسیون c-KIT** است. منشاء این تومور از سلول‌های بینابینی **Cajal** می‌باشد.

۱۰- پولیپ جوانان معمولاً در کودکان **کمتر از ۵ سال** دیده شده و شایعترین علامت آن **خونریزی رکتال** است.

۱۱- مهمترین یافته میکروسکوپیک پولیپ جوانان، **غدد متسع کیستیک** بوده که توسط **موسین و دبری‌های التهابی** پُر شده است.

۱۲- ویژگی‌های **سندرم پوتز - جگرز** به قرار زیر هستند:

- **پولیپ‌های هامارتومی متعدد** (به ویژه در روده کوچک) و **هیپرپیگمانتاسیون‌های جلدی - مخاطی**، مهمترین تظاهرات آن هستند.
- در نمای میکروسکوپی از **شبکه‌های منشعب از بافت همبند، عضله صاف، لامینا پروپریا و غدد** پوشیده شده با **اپی‌تلیوم روده‌ای طبیعی** تشکیل گردیده است.
- این سندرم ریسک **بدخیمی** را افزایش می‌دهد.

۱۳- یافته اصلی در آدنوم‌های کولون وجود **دیسپلازی اپی‌تلیال** است.

۱۴- دو عاملی که ریسک بدخیمی آدنوم‌ها را بالا می‌برند، عبارتند از:

الف) اندازه آدنوم (مهمترین عامل)

ب) درجه **دیسپلازی**

۱۵- بزرگترین و خطرناک‌ترین آدنوم کولون، **آدنوم ویلوس** بوده، چرا که از همه انواع آدنوم، **بزرگتر** است.

۱۶- اکثر موارد **FAP** به علت موتاسیون در ژن **APC** ایجاد می‌شود.

۱۷- FAP ممکن است همراه با **سندرم گاردنر و تورکوت** باشد.

۱۸- کانسر کولورکتال ارثی غیرپولیپی (HNPCC) با موتاسیون در ژن‌های **MSH2** و **MLH1** همراهی دارد.

۱۹- اوّلین موتاسیون ژنی در ایجاد آدنوکارسینوم کولورکتال، موتاسیون در **ژن APC** است.

۲۰- آسپیرین و داروهای NASID در برابر کانسرهای کولورکتال اثر محافظتی دارند.

۲۱- مهمترین عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی کانسرهای کولورکتال، عبارتند از:

الف) عمق تهاجم

ب) متاستاز به غدد لنفاوی

۲۲- تشخیص آپاندیسیت حاد با مشاهده انفیلتراسیون **نوتروفیل** در **لایه عضلانی (موسکولاریس پروپریا)** قطعی می‌شود.

نکات مهم PLUS

Next Level

اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- ایران در **کمربند کانسر مری** قرار گرفته است و در **شمال کشور (استان‌های مازندران، گلستان و خراسان)** بسیار شایع است.

۲- گنبد کاووس یکی از بالاترین مناطق بروز کانسر مری در جهان است.

۳- سرطان مری در **مردان** اندکی شایع‌تر است. **آدنوکارسینوم مری** در مردان ۲ برابر شایع‌تر است.

۴- مانند سایر مناطق جهان شیوع **SCC مری** در حال **کاهش** و شیوع **آدنوکارسینوم مری** درحال **افزایش** است.

۵- استان کرمان یکی از کم‌خطرترین مناطق دنیا از نظر کانسر مری است.

۶- غربالگری کانسر مری در ایران در دو **استان گلستان و اردبیل** انجام می‌شود، چرا که در این دو استان کانسر مری شایع‌تر است. در استان گلستان سرطان مری شایع، **SCC** و در اردبیل، **آدنوکارسینوم** می‌باشد.

۷- کانسر معده در **مردان** شایع‌تر است و میزان بروز آن با **بالارفتن سن** افزایش می‌یابد. بیشترین موارد ابتلا در افراد **بالای ۵۰ سال** است.

۸- مناطق مختلف ایران از نظر بروز کانسر معده عبارتند از:

الف) بالاترین خطر ابتلا مربوط **استان‌های شمالی و شمال غرب** کشور است که عبارتند از: **اردبیل (بیشترین میزان)، سمنان، گلستان، آذربایجان شرقی و تهران**

ب) خطر متوسط ابتلا مربوط به **استان‌های غربی و مرکزی** است.

ج) کمترین خطر ابتلا مربوط به **استان‌های جنوبی (کرمان)** است.

۹- بیشترین میزان بروز سرطان معده در ایران، **استان اردبیل** می‌باشد.

۱۰- بیشترین نوع کانسر معده، **آدنوکارسینوم نوع روده‌ای** است.

۱۱- در استان‌های پرخطر کشور مثل اردبیل، سرطان معده بیشتر در منطقه **کاردیا** بوده ولی در استان‌های کم‌خطر (مثل خوزستان)، اکثر سرطان‌های معده از نوع **غیرکاردیا** هستند.

۱۲- شیوع عفونت H.Pylori در جامعه ایرانی، ۹۰-۴۸٪ است.

۱۳- کانسر کولون در **مناطق شمالی کشور (گلستان و مازندران)** بروز بیشتری نسبت به استان‌های مرکزی و جنوبی دارد. کانسر کولون در **مردان ایرانی** شایع‌تر است.

۱۴- در دو تا سه دهه آینده شیوع و بروز کانسرهای کولون در ایران **۲ تا ۳ برابر** بیشتر می‌شود. علل این افزایش عبارتند از: **تغییرات جمعیتی، مهاجرت از مناطق کم‌خطر به پرخطر، چاقی، تغذیه نامناسب، سیگار، افزایش میانه سنی و تغییر در الگوهای رفتاری جامعه ایرانی**

۹

بیماری‌های پانکراس

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۹

درصد سئوالات فصل ۹ در ۲۰ سال اخیر: ۶/۵۴٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱ـ پانکراتیت حاد (تشخیص و درمان)، ۲ـ معیارهای پیش‌آگهی بد در پانکراتیت حاد، ۳ـ سودوسیست پانکراس، ۴ـ نحوه برخورد با پانکراتیت نکروزان، ۵ـ تشخیص پانکراتیت مزمن و ۶ـ الگوریتم ۴-۹

پانکراتیت حاد

اتیولوژی

پانکراتیت حاد یک فرآیند التهابی حاد بوده که پانکراس را درگیر می‌کند. علل پانکراتیت حاد در زیر توضیح داده شده‌اند.

■ **سنگ‌های صفراوی:** شایع‌ترین علت پانکراتیت حاد، سنگ‌های صفراوی هستند، به‌طوری که عامل **۴۵٪** از موارد پانکراتیت حاد هستند. سنگ صفراوی ریسک پانکراتیت را ۲۵ تا ۳۵ برابر افزایش می‌دهد. پانکراتیت حاد ناشی از سنگ صفراوی در **زنان** شایع‌تر است.

نکته‌ای بسیار مهم هنگامی باید به پانکراتیت حاد ناشی از سنگ صفراوی مشکوک شد که یک **افزایش گذرا در آنزیم‌های کبدی** به ویژه **ALT** به **بالای ۱۵۰ IU/L** داشته باشیم.

توجه اکثر سنگ‌های صفراوی خودبه‌خود از طریق آمپول دفع شده و احتیاج به مداخله‌ای ندارند.

■ **پانکراتیت الکلی:** تقریباً ۱۰٪ از مبتلایان به اختلال مصرف الکل دچار پانکراتیت می‌شوند؛ پانکراتیت الکلی دوّمین علت شایع و عامل **۳۵٪** از موارد پانکراتیت حاد در ایالات متحده آمریکا است.

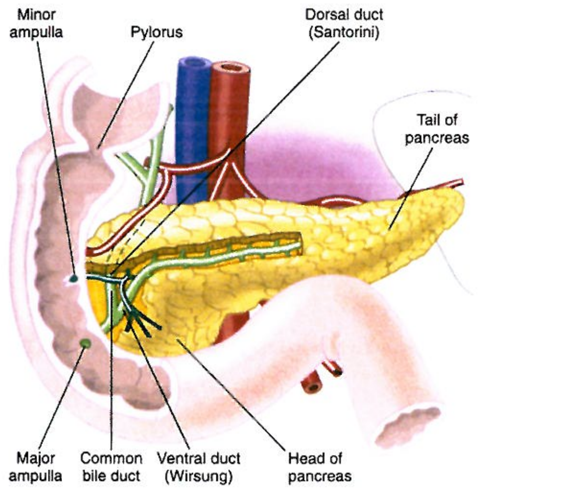
توجه برای ایجاد پانکراتیت الکلی، **مصرف طولانی مدت الکل (۴ تا ۵ نوبت در روز به مدت بیشتر از ۵ سال)** ضروری است. مصرف گهگاهی مقادیر زیاد الکل (Binge drinking) به تنهایی موجب پانکراتیت حاد نمی‌شود.

توجه نوع الکل مصرفی، تأثیری بر احتمال پانکراتیت حاد ندارد.

نکته اغلب مبتلایان به پانکراتیت حاد الکلی (و نه همه آنها)، دچار **پانکراتیت مزمن** نیز هستند.

■ **هیپرتری‌گلیسیریدمی:** هیپرتری‌گلیسیریدمی (**TG سرم بیشتر از ۱۰۰۰ mg/dl**) سوّمین علت شایع پانکراتیت حاد است. سرم مبتلایان به هیپرتری‌گلیسیریدمی، به علت شیلومیکرون زیاد، **شیری رنگ** است.

● **اتیولوژی:** اختلالات **اوّلیه** و **ثانویه** متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌توانند موجب هیپرتری گلیسیریدمی شوند.



شکل ۱-۹. آناتومی پانکراس

● **پاتوژنز:** مکانیسم دقیق آن مشخص نیست، اما تولید **اسیدهای چرب آزاد** توسط **لیپاز** احتمالاً موجب آسیب پانکراس و پانکراتیت حاد می‌شود.

● **درمان:** درمان‌های اصلی کاهش سطح TG شامل **آفرزیس به کمک تعویض پلاسما** و تجویز **انسولین** است.

● **پیشگیری:** کاهش TG سرم به **کمتر از ۲۰۰** توسط رژیم غذایی و داروها به جلوگیری از بروز پانکراتیت کمک می‌کند.

■ **پانکراتیت دارویی**

● **اپیدمیولوژی:** داروها عامل کمتر از ۵٪ موارد پانکراتیت هستند.

● **اتیولوژی:** مهم‌ترین داروهایی که موجب پانکراتیت می‌شوند، عبارتند از: **آزاتیوپرین، ۶-مرکاپتوپورین، دیدانوزین، والپروئیک اسید، مهارکننده‌های ACE، مزالامین و الوکسادولین**

● **پاتوژنز:** دو مکانیسم اصلی ایجاد پانکراتیت دارویی، عبارتند از:

۱- واکنش‌های ازدیاد حساسیت که ۴ تا ۸ هفته بعد از آغاز دارو رخ داده و وابسته به دوز نیستند (**شایع‌ترین مکانیسم**). در استفاده مجدد از دارو، پانکراتیت طی چند ساعت تا چند روز عود می‌کند.

۲- **تجمع متابولیت‌های سمی** که معمولاً **چند ماه** بعد از مصرف دارو ایجاد می‌شود.

● **درمان:** اغلب موارد پانکراتیت دارویی، **خفیف و خودمحدودشونده** است.

▣ **ارثی:** موتاسیون در ژن‌های زیر می‌تواند موجب پانکراتیت شود:

۱- **ژن PRSS1:** ژن کدکننده تریپسینوژن کاتیونیک

۲- **ژن SPINK-1:** مهارکننده سرین پروتئاز Kazal نوع ۱

۳- **ژن CFTR:** تنظیم کننده هدایت داخل غشایی فیبروز کیستیک

۴- **ژن CTRC:** کیموتریپسین C

۵- **ژن CASR:** رسپتور حسی کلسیم

۶- **ژن Claudine-2**

توجه این موتاسیون‌ها، علاوه بر پانکراتیت حاد، خطر ابتلا به **دیابت** و **کانسر پانکراس** را نیز افزایش می‌دهند.

▣ **نئوپلازی:** پانکراتیت در ۱۰٪ مبتلایان به نئوپلاسم‌های پانکراس به علت انسداد مجرای پانکراتیک رخ می‌دهد. آدنوکارسینوم اوّلیه پانکراس، تومورهای آمپول، متاستاز به پانکراس و نئوپلاسم موسینوس پاپیلری از علل ناشایع پانکراتیت حاد هستند.

▣ **سیگار:** سیگار یک ریسک فاکتور مستقل برای پانکراتیت حاد و مزمن می‌باشد. همچنین سیگار با الکل اثر سینرژیستی دارد.

▣ **پانکراتیت اتوایمیون:** پانکراتیت اتوایمیون یک **بیماری خوش‌خیم** بوده که شامل ۲ نوع مختلف (**پانکراتیت اتوایمیون نوع ۱ و نوع ۲**) است.

▣ **پانکراتیت اتوایمیون نوع ۱:** این بیماری نوع **کلاسیک** و **شایع‌تر** پانکراتیت اتوایمیون است.

● **اپیدمیولوژی:** پانکراتیت اتوایمیون در **مردان**، ۲ برابر شایع‌تر بوده و پیک سنی آن **دهه ششم و هفتم** زندگی است.

● **پاتولوژی:** ویژگی‌های پاتولوژیک پانکراتیت اتوایمیون نوع ۱، عبارتند از:

۱- انفیلتراسیون لنفوپلاسماسیتی در اطراف مجاری

۲- فیبروز مارپیچی (Storiform fibrosis)

۳- فلبیت انسدادی

۴- رنگ‌پذیری بالای IgG4 (بیش از ۱۰ سلول مثبت از نظر IgG در هر HPF)

● **علائم بالینی:** شایع‌ترین علامت پانکراتیت اتوایمیون **زردی انسدادی** بوده که بسیار شبیه به **کانسر پانکراس** است (**با بزرگی کانونی سر پانکراس**). پانکراتیت اتوایمیون در ۱۵ تا ۳۰٪ موارد با **پانکراتیت حاد** تظاهر پیدا می‌کند.

● **یافته‌های آزمایشگاهی:** سطح **IgG4 سرم** در این بیماران **بیش از ۲ برابر** حد فوقانی طبیعی است.

● **یافته‌های تصویربرداری:** در CT-Scan، **بزرگی منتشر پانکراس** به همراه **Enhancement تاخیری (حاشیه‌ای) و نامنظمی منتشر مجرای پانکراسی اصلی** مشاهده می‌گردد.

● **درگیری سایر اعضاء:** در بیش از ۶۰٪ بیماران درگیری سایر اعضاء از جمله، درخت صفراوی، رتروپریتوئن، غدد بزاقی و اشکی، غدد لنفاوی، بافت‌های اطراف اُربیت، کلیه، تیروئید، ریه، مننژ، سینه‌ها، آئورت، پروستات، پوست و پریکارد مشاهده می‌شود.

● **درمان:** با اینکه اغلب بیماران به **گلوکوکورتیکوئیدها** پاسخ می‌دهند اما با قطع این داروها مجدداً بیماری عود می‌کند. در بیماران وابسته یا مقاوم به استروئیدها و در صورت عود بیماری، **داروهای تعدیل‌کننده ایمنی** اندیکاسیون دارند.

▣ **پانکراتیت اتوایمیون نوع ۲:** این نوع، نادرتر بوده و با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود:

۱- یافته‌های بالینی و رادیولوژیک آن مشابه پانکراتیت اتوایمیون نوع ۱ است.

۲- در پاتولوژی، **پانکراتیت مرکز مجرایی ایدیوپاتیک** وجود دارد.

۳- سطح **IgG4 سرم** طبیعی بوده و سایر اُرگان‌ها درگیر نیستند.

۴- درمان آن شامل تجویز **گلوکوکورتیکوئیدها** بوده اما برخلاف نوع ۱، **عود ناشایع** است.

▣ **پانکراتیت دو قسمتی:** پانکراتیت دو قسمتی در ۵ تا ۱۰٪ جمعیت رخ می‌دهد ولی می‌تواند موجب پانکراتیت حاد و مزمن شود.

مثال **خانم ۳۵ ساله با درد شدید و ناگهانی شکم، تهوع و استفراغ به اورژانس بیمارستان آورده شده است. درد بیمار به پشت انتشار دارد. سابقه بیماری خاصی ندارد. در بررسی آزمایشگاهی:**

WBC: 14,000/mm³

LDH: 700 (Normal: 115-220)

Amylase: 1200U/L (Normal: 4-400)

ALT: 180U/L (Normal: 12-38)

Lipase: 380U/L (Normal: 3-43)

افزایش کدامیک از آزمایشات بیمار احتمال پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی را در وی مطرح می‌سازد؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۳)*

الف) LDH
ب) لکوسیتوز
ج) ALT
د) آمیلاز

الف ب ج د

مثال **مرد ۶۵ ساله‌ای با کاهش وزن و زردی مراجعه کرده است. در آزمایشات همراه بیمار افزایش آلکالن فسفاتاز و آنزیم‌های کبدی با الگوی کلستاتیک و افزایش بیلیروبین توتال و مستقیم رؤیت شد. IgG4 بالا گزارش شده است. کدامیک از گزینه‌های زیر با بیماری مورد نظر مطابقت دارد؟**

(پرانترنی اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) درگیری سایر اُرگان‌ها همراه با این بیماری نادر است.

ب) پاسخ بیماری به گلوکوکورتیکوئید ضعیف است.

ج) شایع‌ترین تظاهر آن پانکراتیت حاد است.

د) در مردان و دهه ۶ و ۷ شایع است.

الف ب ج د

علائم بالینی

▣ **درد:** علامت Hallmark پانکراتیت حاد، **درد مداوم شکمی** است. شروع درد اغلب **ناگهانی و شدید** می‌باشد. درد در **وضعیت طاقباز (Supine)** شدیدتر می‌شود. درد اکثراً در **قسمت فوقانی شکم** وجود داشته و ممکن است به **پشت، قفسه سینه و پهلوها** انتشار یابد. **تهوع و استفراغ** شایع هستند. در معاینه، معمولاً **تندرنس شدید** در قسمت فوقانی شکم وجود دارد که گاهی با گاردینگ همراهی دارد.

▣ **نارسایی غیرقابل توجیه اعضاء و ایلئوس:** در پانکراتیت حاد انواع آنزیم‌ها و مواد وازواکتیو (مثل کینین) و سایر مواد توکسیک (مثل الاستاز و فسفولیپاز A) از پانکراس آزاد می‌شوند. این مواد موجب **ایلئوس، پریتونیت شیمیایی، تجمع مایع غنی از پروتئین در فضای سوّم، هیپوولمی و هیپوتانسیون** می‌شوند. این مواد توکسیک ممکن است وارد جریان خون شوند و موجب **نکروز چربی زیر جلدی** و آسیب به **اُرگان‌ها** شوند. لذا عوارضی مثل **شوک، نارسایی کلیه، نارسایی تنفسی (مثل آتلکتازی، افیوژن و ARDS)** رخ می‌دهند (**شکل ۲-۹**).



شکل ۲-۹. A) Cullen's sign، B) Grey turner's sign، C) نکروز چربی زیرجلدی

یادآوری نارسایی غیرقابل توجیه اعضاء و ایلئوس بعد از عمل از تظاهرات آتیپیک پانکراتیت حاد هستند.

▣ نشانه‌های پانکراتیت هموراژیک: ۲ نشانه پانکراتیت هموراژیک عبارتند از (**شکل ۲-۹**):

۱- **Grey Turner's Sign**: اکیموز در پهلوها

۲- **Cullen's Sign**: اکیموز در دور ناف

▣ تظاهرات متابولیک: تظاهرات متابولیک در بیماری شدید، شایع بوده و عبارتند از:

۱- **هیپوکلسمی:** شایع‌ترین علت آن هیپوآلبومینمی است.

۲- **هیپرگلیسمی**

۳- **اسیدوز**

توجه حدود ۸۰٪ مبتلایان به پانکراتیت دچار بیماری **خفیف و خودمحدودشونده** می‌شوند.

مثال خانم ۴۳ ساله، به علت درد شدید شکم از دیشب، به اورژانس مراجعه کرده است. درد به صورت ناگهانی بعد از خوردن غذای چرب ایجاد شده است. بیمار تهوع داشته و دفع گاز ندارد. در معاینه شکم نرم بوده و حساسیت شدید اپی‌گاستر دارد.

WBC = 125000/mm³, Hb = 16.6gr/dl, Cr = 1.4mg/dl

AST = 130U/L, ALT = 180U/L, Alk-P = 500

Amylase = 1000U/L, Bill = 4mg/dl, D bill = 2.7mg/dl

در سونوگرافی سنگ‌های متعدد کیسه صفرا وجود دارد. محتمل‌ترین تغییر متابولیک کدام است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۷)*

الف) Ca = 7.8, pH = 7.45, BS = 80

ب) Ca = 10.5, pH = 7.2, BS = 110

ج) Ca = 8, pH = 7.25, BS = 200

د) Ca = 8.5, pH = 7.42, BS = 150

الف ب ج د

عوارض

پانکراتیت حاد موجب عوارض موضعی و عروقی می‌شود. شایع‌ترین عوارض عبارتند از: **تجمع مایع اطراف پانکراس، کیست کاذب (سودوسیت)، انسداد دئودنوم یا مجرای صفراوی و نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس**

عوارض با شیوع کمتر عبارتند از: **تشکیل فیستول پانکراس، ترومبوز عروقی (مثلاً در ورید طحالی، پورت و مزانتریک فوقانی)، نکروز عفونی و ایجاد آنوریسم کاذب شریانی**

نکته تریپسین آزاد شده در جریان پانکراتیت حاد می‌تواند از یک طرف **پلاسمینوژن** را به **پلاسمین** تبدیل کرده و موجب **لیز لخته** شود و از طرفی می‌تواند **پروترومبین** و **ترومبین** را فعال نموده و سبب **ترومبوز** گردد که موجب **DIC** می‌شود.

▣ تجمع مایع اطراف پانکراس: تجمع مایع اطراف پانکراس در ۴ هفته اوّل بعد از پانکراتیت بینابینی رخ می‌دهد. اکثراً **غیرعفونی** بوده و در طی چند هفته پس از شروع پانکراتیت حاد، خودبه‌خود جذب می‌شوند. این تجمعات، دیواره مشخصی نداشته و توسط فاشیای طبیعی اطراف پانکراس احاطه شده‌اند.

توجه اگر تجمع مایع اطراف پانکراس **بیشتر از ۴ هفته** باقی بماند، احتمالاً به **کیست کاذب پانکراس** تبدیل می‌شود.

▣ کیست کاذب پانکراس

● **تعریف:** تجمع مایع دارای **کپسول** با **دیواره التهابی مشخص** بوده که معمولاً بیرون از پانکراس قرار داشته و نکروز ندارد و یا نکروز بسیار خفیف است (**شکل ۳-۹**).

● **زمان وقوع:** کیست کاذب پانکراس حداقل **۴ هفته پس از آغاز پانکراتیت حاد** ایجاد می‌شود.

● **تظاهرات بالینی:** بیشتر کیست‌های کاذب پانکراس، **بی‌علامت** هستند؛ اگر علامت‌دار شوند، علائم آن عبارتند از: **درد شکم، سیری زودرس، تهوع و استفراغ (به علت فشار روی معده یا مجرای خروجی معده)**. کیست‌های کاذب اگر به سرعت بزرگ شوند ممکن است پاره شوند، خونریزی کنند، مجاری صفراوی خارج کبدی را مسدود نمایند یا به ساختمان‌های اطراف نفوذ کنند و عفونی شوند.

● **درمان**

۱- کیست‌های کاذب **بی‌علامت** فقط باید **پیگیری** شوند (**۱۰۰٪ امتحانی**).

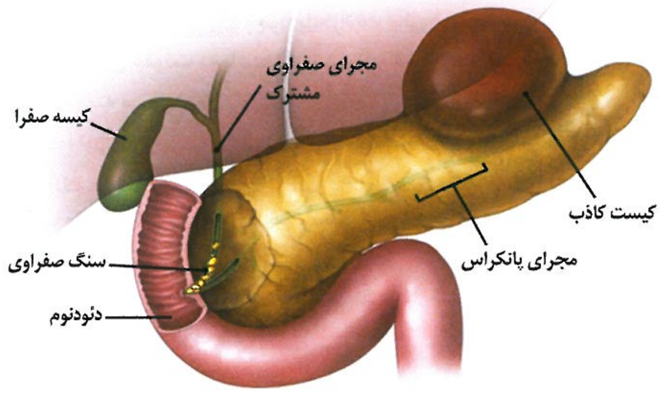
۲- اندیکاسیون‌های **درناژ کیست کاذب پانکراس** (آندوسکوپیک، جراحی یا پوستی) عبارتند از:

الف) شک به عفونت

ب) بزرگی پیشرونده علامت‌دار

۳- درناژ کیست کاذب، **تحت گاید سونوگرافی آندوسکوپیک** به **معده** یا **دئودنوم** روش ارجح است.

▣ تجمع نکروتیک حاد: به تجمع مایع هتروژن غیرارگانیزه شده و مواد نکروتیک در زمینه پانکراتیت نکروزان گفته می‌شود. این عارضه ۴ هفته بعد از آغاز پانکراتیت نکروزان رخ می‌دهد.



شکل ۳-۹. کیست کاذب پانکراس

■ **سندرم کمپارتمان شکمی:** این سندرم با فشار داخل شکم بیش از ۲۰ mm/kg و علائم جدید نارسایی تنفسی، کلیوی یا عروقی مشخص می‌شود. این سندرم با مرگ و میر، ۵۰ تا ۷۵٪ همراهی دارد.

● **فیزیوپاتولوژی:** سندرم کمپارتمان شکمی غالباً زود ایجاد شده و به علت التهاب پانکراس و تجمع مایع در فضای سوّم است.

● **درمان:** **ضد درد (آنالژزیک)، سدیشن، دکمپرشن با NG-Tube و محدودیت مایعات** اساس درمان هستند. اگر با این اقدامات بهبودی حاصل نگردید، اقدام بعدی **دکمپرشن با کاتتر پرکوتانئوس** و اگر بازهم موفقیت‌آمیز نبود **جراحی لاپاروتومی** انجام می‌گیرد.

مثال **مرد ۴۵ ساله‌ای که سابقه پانکراتیت حاد از ۱/۵ ماه قبل دارد. در پیگیری و بررسی مجدد پانکراس، در حال حاضر شکایت خاصی ندارد. در سونوگرافی یک سودوسیست ۴×۵ cm در تنه پانکراس دیده می‌شود. کدامیک از موارد ذیل را پیشنهاد می‌کنید؟** *(دستیاری ـ اسفند ۸۷)*

الف) تخلیه رادیولوژیک سودوسیست
ب) تخلیه آندوسکوپیک سودوسیست
ج) تخلیه جراحی سودوسیست
د) بیمار تحت پیگیری سرپایی قرار می‌گیرد.

الف ب ج **د**

تشخیص

تشخیص پانکراتیت حاد براساس مجموعه‌ای از علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک است. وجود ۲ مورد از ۳ یافته کاراکتریستیک زیر موجب تشخیص پانکراتیت حاد می‌شود:

۱- درد شکمی کاراکتریستیک پانکراتیت حاد
۲- آمیلاز یا لیپاز سرم یا هر دو حداقل ۳ برابر بیشتر از بالاترین حد طبیعی
۳- یافته‌های کاراکتریستیک پانکراتیت حاد در CT-Scan

■ **آمیلاز و لیپاز سرم:** آمیلاز ممکن است در بیماری‌های دیگری نیز به جز پانکراتیت افزایش یابد؛ این بیماری‌ها عبارتند از: **پرفوراسیون روده، انسداد روده، ایسکمی روده، بیماری Tubo - Ovarian و نارسایی کلیه (۱۰۰٪ امتحانی).**
از طرفی آمیلاز سرم ممکن است در بیماران مبتلا به **هیپرتری گلیسیریدمی** یا **پانکراتیت حاد ناشی از الکل** طبیعی باشد؛ لذا **لیپاز سرم** برای تشخیص پانکراتیت حاد، حساس‌تر و اختصاصی‌تر است. لیپاز سرم در برخی از بیماری‌های غیرپانکراتیتی که در آنها آمیلاز سرم افزایش یافته است، طبیعی می‌ماند، نظیر **ماکروآمیلازمی، بیماری‌های غدد بزاقی و بیماری Tubo-Ovarian** ولی از طرفی لیپاز سرم ممکن است در **آپاندیسیت، بیماری کلیوی و کله‌سیستیت** افزایش یابد.

نکته‌ای بسیار مهم **لیپاز سرم** برای تشخیص پانکراتیت حاد بسیار حساس‌تر از آمیلاز می‌باشد؛ چرا که لیپاز سرم به مدت **طولانی‌تری** نسبت به آمیلاز بالا باقی می‌ماند، لذا در بیمارانی که چند روز پس از شروع علائم مراجعه می‌کنند، مفیدتر می‌باشد.

نکته‌ای بسیار مهم اندازه‌گیری‌های مکرر آنزیم‌های پانکراس در بررسی سیر بالینی بیماری ارزش ناچیزی دارد و **بین شدت افزایش سطح آمیلاز یا لیپاز سرم و شدت پانکراتیت همبستگی وجود ندارد (۱۰۰٪ امتحانی).**

■ **یافته‌های تصویربرداری: CT-Scan با کنتراست یا MRI پانکراس** باید در بیمارانی که تشخیص آنها قطعی نیست یا افرادی که پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت از بستری بهبود پیدا نکرده‌اند، صورت پذیرد. یافته‌های تصویربرداری در پانکراتیت حاد، عبارتند از: **بزرگی پانکراس، تغییرات التهابی اطراف پانکراس و تجمع مایع در خارج از پانکراس.** تصویربرداری تشخیص پانکراتیت حاد را Rule out نمی‌کند؛ چرا که در ۱۵ تا ۳۰٪ مبتلایان به انواع خفیف، طبیعی است.

● **CT-Scan با ماده حاجب:** CT-Scan با ماده حاجب (CECT) همچنین جهت ارزیابی شدت بیماری براساس وجود نکروز پانکراس و تجمع مایع اطراف پانکراس مفید است. قبل از تصویربرداری جهت کاهش توکسیسیته ماده حاجب بیمار باید به اندازه کافی **مایع** دریافت نماید.

● **MRI:** در افرادی که به ماده حاجب **آلرژی** دارند و همچنین در مبتلایان به **نارسایی کلیه**، از MRI استفاده می‌شود؛ چرا که تصاویر T2 بدون گادولینیوم، نکروز پانکراس را همانند CT تشخیص می‌دهند.

توجه اگر تصویربرداری زود انجام شود (**کمتر از ۷۲ ساعت پس از آغاز علائم**) ممکن است وجود و شدت نکروز پانکراس کمتر تخمین زده بشود.

● **سونوگرافی:** در صورت شک به **پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی** باید سونوگرافی انجام شود. افزایش‌گذرای تست‌های عملکردی کبدی به‌ویژه **ALT بیش از ۳ برابر طبیعی** به نفع پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی است.

مثال **بیماری با درد شدید شکمی همراه با تهوع و استفراغ مراجعه کرده است. سابقه مصرف دارو، بیماری قبلی یا کاهش وزن نداشته است. در بررسی آزمایشگاهی، BUN و Cr نرمال است، اما آمیلاز 1500 U/L (NL= Up to 300) گزارش گردیده است. کدامیک از تشخیص‌های زیر کمتر مطرح است؟** *(پرانترنی ـ اسفند ۸۲)*

الف) پانکراتیت حاد
ب) زخم دئودنوم پرفوره
ج) ترومبوز مزانتر
د) آپاندیسیت حاد

الف ب ج **د**

مثال **خانمی به علت درد شکم مراجعه کرده است. در آزمایش‌ها، آمیلاز سرم افزایش یافته ولی لیپاز سرم طبیعی است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟** *(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)*

الف) پانکراتیت حاد
ب) پرفوراسیون روده
ج) بیماری Tubo-Ovarian
د) ایسکمی مزانتر

الف ب **ج** د

مثال خانم ۴۰ ساله‌ای بدون سابقه مصرف الکل و داروی خاص از روز گذشته دچار درد شدید اپی‌گاستر با انتشار به پشت به همراه تهوع و استفراغ شده است. درد بیمار با خم شدن به جلو، بهتر و با دراز کشیدن، بدتر می‌شود. در سونوگرافی، مجاری صفراوی طبیعی ولی سنگ‌های متعدد کوچک در کیسه صفرا گزارش شده است. با توجه به آزمایشات وی، بهترین اقدام تشخیصی بعدی چیست؟

WBC=12500, HCT=43٪, PLT=256000

Amylase=86 mg/dl, Ca=9.1 mg/dl

TG=1100 mg/dl, LDH=245 mg/dl

(پرانترنی میان‌دوره ـ خرداد ۱۴۰۰)

الف) درخواست CT-Scan شکم

ب) درخواست لیپاز

ج) درخواست آندوسونوگرافی

د) درخواست تومور مارکرها مخصوصاً CA19-9

الف **ب** ج د

مثال بیمار خانم ۵۸ ساله‌ای است که به طور ناگهانی از دو روز پیش دچار درد ناحیه اپیگاستر به همراه تهوع و استفراغ گردیده است. در آزمایشات:

WBC = 18000, Serum amylase = 650

Hb = 13, BS = 280

PLT = 350000, LDH = 1200

Serum Ca = 7.8

در سونوگرافی انجام شده مجاری صفراوی و کیسه صفرا طبیعی بوده ولی به دلیل پرگازی شکم امکان رؤیت واضح پانکراس وجود نداشته است. در این هنگام انجام کدام روش تصویربرداری ضرورت دارد؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) MRCP
ب) CT با کنتراست
ج) سونوگرافی مجدد
د) MRI

الف **ب** ج د

مثال خانم ۶۱ ساله به‌علت پانکراتیت حاد بستری شده است. برای ارزیابی پیش‌آگهی بیمار و شدت پانکراتیت تمام موارد زیر از معیارهای پروگنوز بد هستند، بجز:

(پرانترنی ـ اسفند ۹۹)

الف) وجود پلورال افیوژن
ب) BUN:30
ج) BP:90/60 و PR:120
د) آمیلاز بسیار بالا

الف ب ج **د**

پیش آگهی



▣ **افتراق بین پانکراتیت بینابینی حاد و نکروزان:** افتراق بین پانکراتیت بینابینی حاد (Interstital) از پانکراتیت نکروتیک در تعیین پیش آگهی مهم است. در پانکراتیت بینابینی، **عروق میکروواسکولر سالم** بوده و در CT-Scan با ماده حاجب، پانکراس به صورت **یکنواخت Enhance** می‌شود؛ در حالی که در پانکراتیت نکروزان، **عروق میکرووااسکولر تخریب شده و مناطق بزرگی از پانکراس (بیشتر از ۳ cm یا ۳۰٪) در CT-Scan با ماده حاجب، Enhance نمی‌شوند.**

نکته‌ای بسیار مهم وجود پانکراتیت نکروزان، به نفع **بیماری شدید** بوده و احتمال **عفونت** در بافت نکروتیک افزایش می‌یابد که به آن «**نکروز عفونی**» گفته می‌شود.

▣ **نکروز عفونی پانکراس:** **عفونت** یک فاکتور تعیین کننده قوی شدت بیماری بوده و عامل درصد بالایی از مرگ‌ومیر می‌باشد. **نکروز عفونی** در **۳۰ تا ۵۰٪** مبتلایان به پانکراتیت نکروزان رخ می‌دهد ولی در پانکراتیت بینابینی روی نمی‌دهد.

● **تشخیص:** در بیماران با SIRS مقاوم یا اختلال عملکرد اُرگان‌ها باید به نکروز عفونی مشکوک شد.

● **نحوه Approach:** بلافاصله باید **FNA تحت گاید CT** جهت رنگ‌آمیزی گرم و کشت مواد نکروزه انجام و درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی آغاز شود. آنتی‌بیوتیک‌هایی که به بافت پانکراس نفوذ می‌کنند، عبارتند از: **سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، کینولون‌ها و مترونیدازول‌ها**. این آنتی‌بیوتیک‌ها برای نکروز عفونی به کار می‌روند.

▣ **طبقه‌بندی پانکراتیت:** برای تعیین شدت پانکراتیت، این بیماری به انواع **خفیف، متوسط و شدید** تقسیم می‌شوند.

● **پانکراتیت خفیف:** ۸۰٪ موارد پانکراتیت در این گروه قرار دارند و ۵٪ موارد مرگ‌ومیر را شامل می‌شوند (شایع‌ترین نوع). در پانکراتیت خفیف، نارسایی اُرگانی و نکروز پانکراس وجود ندارد. این بیماران نیازی به تصویربرداری نداشته و در طی چند روز به وضعیت طبیعی باز می‌گردند.

● **پانکراتیت متوسط:** با عوارض موضعی و یا نارسایی اُرگانی گذرا که **کمتر از ۴۸ ساعت** طول می‌کشد، مشخص می‌شود. عوارض موضعی عبارتند از: **نکروز پانکراس (با یا بدون عفونت) و تجمع مایع در اطراف پانکراس یا کیست کاذب پانکراس**. مرگ‌ومیر این نوع از پانکراتیت شدید کمتر است.

● **پانکراتیت شدید:** با وجود **نارسایی اُرگانی پایدار** که **بیشتر از ۴۸ ساعت** ادامه یابد، مشخص می‌شود. پانکراتیت شدید در ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد. اکثر بیماران با نارسایی اُرگانی، مبتلا به پانکراتیت نکروزان هستند. **دستگاه تنفسی، کلیوی و قلبی عروقی** بیشترین اُرگان‌های گرفتار هستند. میزان مرگ‌ومیر در نارسایی اُرگانی پایدار، **۳۰٪** است.

نکته‌ای بسیار مهم مرگ زودرس (در طی هفته اوّل) در این بیماران به علت **نارسایی چند اُرگانی** بوده در حالی که مرگ دیررس به دلیل **عفونت موضعی یا سیستمیک** است.

نکته ریسک مرگ و عفونت با **شدت بیماری** و **نکروز پانکراس** ارتباط دارد. چون اکثر بیماران در هنگام بستری دچار نکروز یا نارسایی اُرگانی نیستند باید از روش‌های پیش‌بینی‌کننده جهت ابتلا به بیماری شدید استفاده نمود. به این منظور از ترکیبی از **علائم بالینی، سیستم امتیازدهی، مارکرهای سرمی و CT-Scan با کنتراست** استفاده می‌شود.

▣ **عوامل مؤثر در پیش‌آگهی:** عواملی که پیش‌آگهی را بد می‌کنند را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود (**جدول ۱-۹**).

● **عوامل فردی:** سن بالا (۶۰ سال یا بالاتر)، چاقی و مصرف سنگین و طولانی مدت الکل

● **یافته‌های آزمایشگاهی:** عوامل آزمایشگاهی که موجب افزایش مرگ‌ومیر می‌شوند، عبارتند از: **۱-** بالابودن BUN (بیشتر از ۲۰ mg/dl) در هنگام پذیرش یا افزایش آن در طی ۲۴ ساعت اوّل بستری، **۲-** تجمع مایع در فضای سوّم که با هماتوکریت ۴۴ یا بیشتر مشخص می‌گردد. **۳-** CRP بیشتر از ۱۵۰ mg/dl (با حساسیت ۸۰٪ و اختصاصیت ۷۶٪، ارزش اخباری مثبت ۶۷٪ و ارزش اخباری منفی ۸۶٪)

جدول ۱-۹. پیش‌بینی‌کننده‌های پانکراتیت شدید

کرایتریا	فاکتورهای پیش‌بینی کننده
نشانه‌ها	• سرعت ضربان قلب بیشتر از ۹۰ در دقیقه • درجه حرارت بیشتر از ۳۸ یا کمتر از ۳۶ درجه سانتی‌گراد • WBC بیشتر از ۱۲۰۰۰ یا کمتر از ۴۰۰۰ یا باندسل بیشتر از ۱۰٪ • تعداد تنفس بیشتر از ۲۰ بار در دقیقه یا PaCo2 کمتر از ۳۲mm/Hg
مشخصات بیمار	• سن بیشتر از ۵۵ سال • چاقی (BMI بیشتر از ۳۰) • بیماری‌های همراه
یافته‌های آزمایشگاهی	• BUN برابر یا بیشتر از ۲۰mg/dl یا افزایش BUN در ۲۴ ساعت اول بستری موجب مرگ‌ومیر بیشتری می‌شود. • کراتی‌نین بیشتر از ۱/۸mg/dl در ۲۴ ساعت اول • هماتوکریت مساوی یا بیشتر از ۴۴ در هنگام بستری یا کاهش نیافتن هماتوکریت در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول با وجود جایگزینی مایعات، نشان‌دهنده پانکراتیت شدید است. • مارکرهای سرمی نشان‌دهنده التهاب سیستمیک؛ CRP بیشتر از ۱۵۰mg/dl
یافته‌های تصویربرداری	• پلورال افیوژن • نکروز پانکراس • تجمع حاد مایع در اطراف پانکراس
سیستم امتیازدهی رانسون	• ۵ فاکتور هنگام پذیرش: - سن بیشتر از ۵۵ سال - WBC بیشتر از ۱۶۰۰۰ - قند خون بیشتر از ۲۰۰mg/dl - LDH بیشتر از ۳۵۰IU/L - AST بیشتر از ۲۵۰IU/L • ۶ معیاری که بعد از ۴۸ ساعت اول اندازه‌گیری می‌شوند: - کاهش هماتوکریت بیشتر از ۱۰ - BUN بیشتر از ۵mg/dl - Po2 کمتر از ۶۰mm/Hg - Base deficit بیشتر از ۴mEq/L - کلسیم سرم کمتر از ۸mg/dl - کمبود مایع بیشتر از ۶ لیتر • توجه: اگر ۳ تا ۵ معیار رانسون وجود داشته باشد، میزان مرگ‌ومیر، ۲۰-۱۰٪ است؛ ولی اگر ۶ معیار و بیشتر وجود داشته باشد، مرگ و میر بیشتر از ۵۰٪ خواهد بود.
سیستم امتیازدهی APACHE II	با دادن امتیاز به سن، ضربان قلب، درجه حرارت بدن، تعداد تنفس، فشار متوسط شریانی، Pao2، pH، پتاسیم، سدیم، کراتی‌نین، هماتوکریت، WBC، GCS و وضعیت سلامتی قبلی بیمار محاسبه می‌گردد.
سیستم امتیازدهی BISAP	۵ عامل زیر در ۲۴ ساعت اوّل: BUN بیشتر از ۲۵mg/dl، اختلال در وضعیت هوشیاری (GCS کمتر از ۱۵)، نشانه‌های SIRS، سن بیشتر از ۶۰ سال و پلورال افیوژن در تصویربرداری، هریک از موارد فوق یک امتیاز به امتیاز کلی اضافه می‌کنند. میزان مورتالیتی با امتیاز ۳ برابر با ۵/۳٪، با امتیاز ۴ برابر با ۱۲/۷٪ و با امتیاز ۵ برابر با ۲۲/۵٪ است.

● **یافته‌های تصویربرداری:** یافته‌های تصویربرداری که حاکی از پیش‌آگهی بد هستند، عبارتند از:

۱- افیوژن پلور در Chest X Ray در طی ۲۴ ساعت اوّل

۲- نشانه‌های نکروز پانکراس

توجه CT-Scan موجب تأخیر در تشخیص پانکراتیت حاد شدید شده و شدت پانکراتیت را در اوایل بیماری کمتر از مقدار واقعی برآورد می‌کند.

● **اختلال در عملکرد اُرگان‌ها:** پانکراتیت شدید با اختلال عملکرد ارگان‌ها مشخص می‌شود؛ ویژگی‌های اختلال عملکرد ارگان‌ها عبارتند از:

۱- **شوک:** فشارخون سیستولیک کمتر از ۹۰mm/Hg

۲- **نارسایی تنفسی:** Pao2 کمتر یا مساوی با ۶۰mm/Hg

۳- **آسیب حاد کلیوی:** کراتی‌نین بیشتر از ۲mg/L بعد از هیدراتاسیون

توجه **SIRS** موجب افزایش احتمال اختلال عملکرد چندارگانی و نکروز پانکراس می‌شود.

توجه سیستم‌های امتیازدهی شدت پانکراتیت موارد مثبت کاذب زیادی دارند و بسیاری از بیماران که امتیاز بالایی دارند، دچار پانکراتیت شدید نمی‌شوند؛ لذا استفاده از آنها محدود است.

نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت اوّل، وجود موارد زیر به نفع پیشرفت بیماری به سمت پانکراتیت شدید است:

۱- هماتوکریت یا BUN افزایش یابنده

۲- وجود SIRS پایدار علیرغم احیاء با مایعات

۳- وجود نکروز در پانکراس یا اطراف پانکراس در تصویربرداری

مثال آقای ۵۴ ساله‌ای به علت **پانکراتیت حاد شدید** ناشی از هیپرلیپیدمی در ICU بستری شده است (Ranson score=7). بعد از گذشت ۱۰ روز بستری و تحت درمان با ایمی‌پنم و TPN بیمار دچار تب می‌شود. در بررسی آزمایشگاهی لکوسیتوز دارد. کشت خون و ادرار منفی است. در CT-Scan انجام شده تقریباً ۵۰ درصد پانکراس دچار **نکروز** شده است. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۶)*

الف) شروع درمان ضدقارچی سیستمیک

ب) FNA پانکراس تحت هدایت CT

ج) دبریدمان جراحی پانکراس

د) ERCP

الف ب ج د

مثال بیمار **خانم ۶۸ ساله‌ای** است که با درد شدید شکم به اورژانس مراجعه نموده است. در بدو ورود فشار خون بیمار ۱۱۰/۷۰ و نبض بیمار ۱۱۲ در دقیقه می‌باشد. در بررسی بیمار **BMI=28** است. در بررسی شرح حال قدیمی بیمار یک نوبت حمله پانکراتیت را ۶ ماه پیش به علت سنگ صفراوی را می‌دهد. ولی فاقد بیماری زمینه‌ای می‌باشد. بیمار چند تا از عوامل خطر برای شدت بیماری پانکراتیت حاد را دارد؟

(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) ۱ ب) ۲

ج) ۳ د) ۴

الف ب ج د

مثال مرد ۶۳ ساله‌ای با **درد اپی‌گاستر شدید** مراجعه کرده است. درد با **غذا خوردن** بدتر می‌شود و به **پشت** انتشار دارد. درد با **نشستن و خم شدن به جلو** کاهش می‌یابد. آزمایشات بیمار به صورت زیر می‌باشد:

AST = 344, ALT = 363, ALP = 420, Bili = (T:1.5, D:0.2)

BUN = 38, Cr = 1.1, Na = 140, K=4, Ca = 8.5

WBC = 11000, Hb = 14.5, PLT = 150000

کدامیک از آزمایشات زیر نشان‌دهنده **پروگنوز بد** بیمار می‌باشد؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) آزمایشات کبدی مختل ب) BUN بالا

ج) لکوسیتوز د) کلسیم نرمال

الف ب ج د

درمان



درمان سریع پانکراتیت حاد موجب کاهش شدت، مورتالیتی و عوارض می‌شود. مبتلایان به پانکراتیت حاد در صورت امکان باید در **ICU** بستری شوند.

▣ **درمان‌های حمایتی:** مبتلایان به پانکراتیت حاد با **هیدراتاسیون شدید وریدی، مُسکن‌های تزریقی و استراحت به روده** درمان می‌شوند. **اکسیژن کمکی** در آغاز درمان برای تمام بیماران توصیه می‌شود. در بیمارانی که **تهوع، استفراغ، و ایلئوس** دارند، کارگذاری **NG-Tube** اندیکاسیون دارد.

توجه داروهایی که موجب استراحت پانکراس می‌شوند (مثل سوماتواستاتین، گلوکاگون، کلسی‌تونین، H2 بلوکر) و مهارکننده‌های آنزیمی (مانند آپروتینین و گابکسات مزیلات) در کاهش عوارض و مرگ‌ومیر مؤثر نیستند.

▣ **آنتی بیوتیک:** در **نکروز استریل**، آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود؛ ولی در **نکروز عفونی**، آنتی‌بیوتیک مناسب قبل از تائید تشخیص باید آغاز شود. پس از آماده شدن جواب کشت، باید با آنتی‌بیوتیک انتخابی ادامه یابد.

▣ **احیای مایعات: مایع درمانی شدید** در مراحل اوّلیه پانکراتیت حاد **(طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت اوّل)** نقش بسیار مهمی دارد. هیدراتاسیون شدید اوّلیه موجب کاهش **نکروز پانکراس** و **نارسایی اُرگانی** می‌شود. مایع‌درمانی شدید بعد از ۲۴ ساعت ارزش اندکی دارد.

نکته‌ای بسیار مهم **کریستالوئیدها (به‌ویژه رینگرلاکتات)**، مایع درمانی انتخابی هستند. **رینگرلاکتات** با یک دوز **بولوس** آغاز می‌شود و سپس با سرعت **۲۵۰ تا ۵۰۰ سی‌سی در ساعت** یا **5-10 mL/kg در ساعت** انفوزیون می‌شود.

▣ **ضد دردها:** پزشک می‌تواند از ضددردها و مُسکن‌ها استفاده کند. بیمارانی که به طور مکرر ضددردهای مخدر (نارکوتیک) دریافت می‌کنند باید تحت **مانیتورینگ اشباع اکسیژن** قرار گیرند؛ چرا که احتمال عدم تشخیص هیپوکسی وجود دارد **(شکل ۴-۹)**.

▣ **حمایت تغذیه‌ای:** حمایت تغذیه‌ای بسته به شدت پانکراتیت حاد به قرار زیر است:

- **پانکراتیت خفیف:** در این بیماران می‌توان در **۲۴ ساعت اوّل** و بدون انتظار برای از بین رفتن درد یا طبیعی شدن سطح آنزیم‌های پانکراسی، **تغذیه خوراکی** را آغاز کرد. شروع تغذیه با غذاهای جامد کم‌چرب به اندازه مایعات صاف بی‌خطر بوده و حتی مدت بستری بیمار را کاهش می‌دهد.
- **پانکراتیت شدید:** در مبتلایان به پانکراتیت شدید یا ایلئوس روده کوچک، تحمل تغذیه خوراکی زودرس به علت درد شکم، تهوع و استفراغ بعد از غذا دشوار است. در این بیماران از تغذیه کمکی به روش **نازوانتریک** یا **نازوگاستریک** استفاده می‌شود. تغذیه روده‌ای نسبت به تغذیه وریدی (TPN) ارجح است، چرا که نسبت به تغذیه وریدی موجب کاهش عفونت، نارسایی ارگان‌ها، مرگ‌ومیر و مداخله جراحی می‌شود. تغذیه وریدی فقط برای بیمارانی به کار می‌رود که نمی‌توانند جذب روده‌ای داشته باشند یا نتوان برای آنها NG-Tube کارگذاری کرد.

مثال آقای ۳۵ ساله‌ای با **درد شکم، تهوع و استفراغ بدون تب** از ۲ روز قبل مراجعه کرده است. **Amylase:700 (N<60), Lipase: 450 (N<100)**

ALT: 300 (N<30), AST: 220 (N<30)

ALK-P: 300 (N<304), Total Bili: 1mg/dl

سونوگرافی شکم: **سنگ متعدد کیسه صفرا و مجاری صفراوی نرمال** است؛ کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۸)*

الف) مایع‌درمانی با رینگر لاکتات + CT-Scan

ب) مایع‌درمانی با رینگر لاکتات + آنتی بیوتیک

ج) مایع‌درمانی با Half salin + EUS

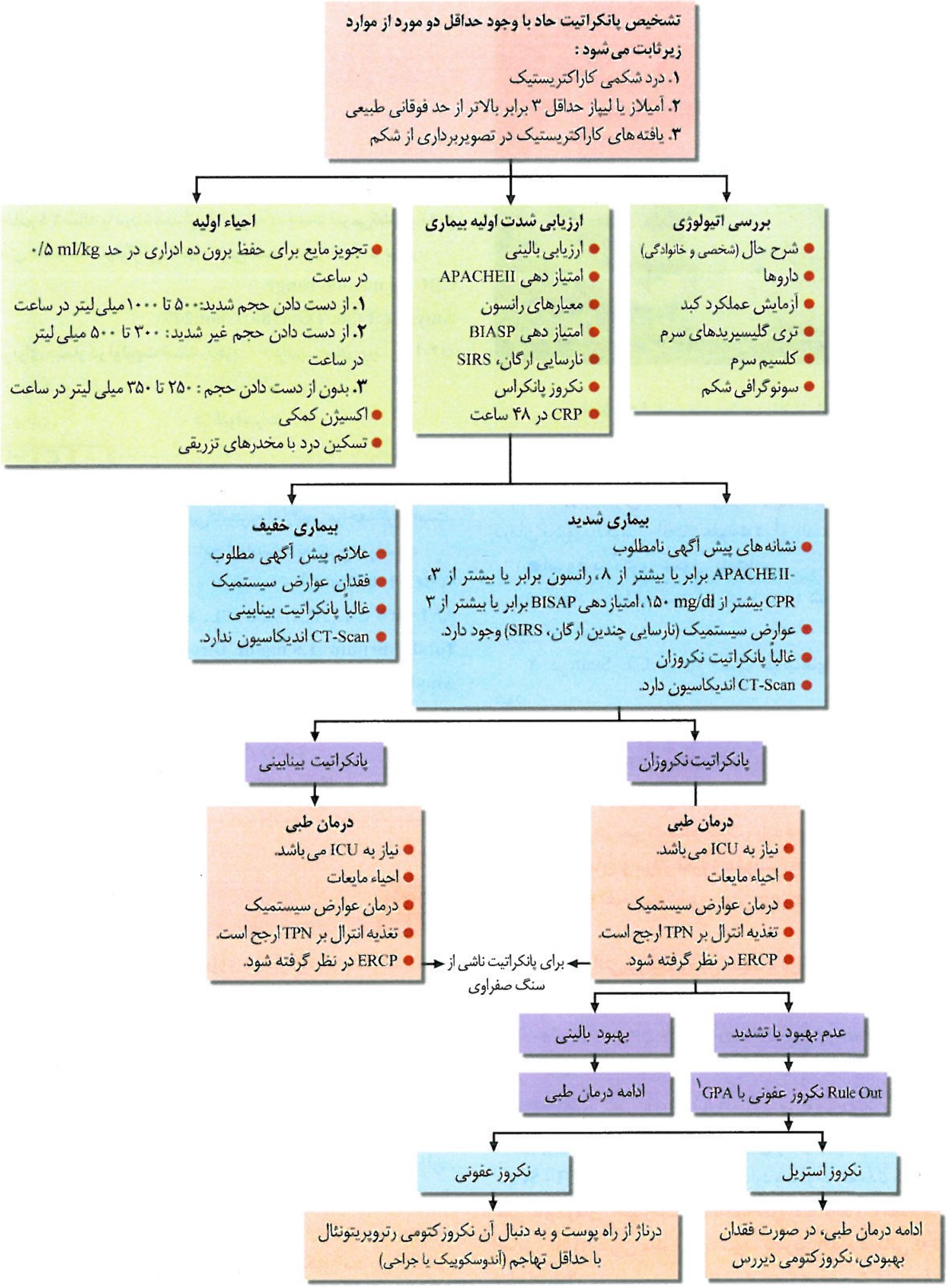
د) مایع‌درمانی با نرمال سالین + MRCP

الف ب ج د

مثال بیماری ۴۵ ساله که با **درد شدید اپی‌گاستر** با انتشار به **پشت** که با **خم شدن به جلو** و **دراز کشیدن**، تشدید می‌شود همراه با تهوع و استفراغ به اورژانس مراجعه نموده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر می‌باشد و سونوگرافی اسلاج صفراوی همراه با ۲ تا ۳ سنگ ریز دارد و ضخامت کیسه صفرا طبیعی است. **Amylase:870, WBC:12200**

AST:80, ALT:100, ALP:250

کدام اقدامات زیر صحیح نیست؟ *(پرانترنی میان‌دوره ـ دی ۹۹)*



۱ـ آسپیراسیون پرکوتانئوس با گاید CT (GPA)

شکل ۴-۹. الگوریتم درمان پانکراتیت حاد

الف) شروع تغذیه خوراکی بعد از بهبود درد

ب) استفاده از آنتی‌بیوتیک

ج) هیدراتاسیون بیمار با استفاده از سرم رینگرلاکتات

د) تجویز مُسکن جهت تسکین درد

الف **ب** ج د

مثال خانم ۳۸ ساله با درد شدید اپی‌گاستر که به پشت تیر می‌کشد و تهوع و استفراغ بستری شده‌اند. سونوگرافی شکم طبیعی است. در آزمایشات بیمار:

CBC:In normal range

Amylase:1280, TG:1180, Chol:240

تمام موارد زیر برای بیمار در اولویت است، بجز: *(پرانترنی میان‌دوره ـ آذر ۱۴۰۱)*

الف) آنتی‌بیوتیک وریدی   ب) هیدراتاسیون مناسب

ج) مُسکن وریدی   د) فنوفیبرات

الف ب ج د

مثال مرد ۳۵ ساله با درد شدید اپی‌گاستر به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینه، تندرنس ناحیه اپی‌گاستر دارد. نتایج آزمایشات به شرح زیر است:

$WBC=15000/mm^3$

AST=300 U/L, ALT=450 U/L, ALP=370 U/L

Total Bilirubin=1.5 mg/dl, Direct Bilirubin=0.3 mg/dl

Amylase=1200 U/L, Lipase=550 U/L

مهمترین اقدام درمانی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۱)*

الف) مُسکن نارکوتیک   ب) رینگر لاکتات

ج) تجویز اکسیژن   د) تجویز آنتی‌بیوتیک

الف **ب** ج د

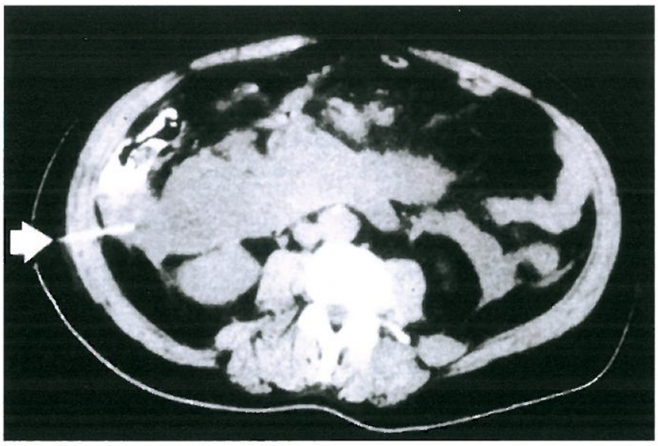
درمان عود و نکروز

پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی: خطر عود در پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی ۵۰ تا ۷۵٪ در طی ۶ ماه است، لذا **کله‌سیستکتومی قبل از ترخیص** در بیماران مبتلا به **پانکراتیت خفیف** ناشی از سنگ صفراوی توصیه می‌شود. در **پانکراتیت شدید** ناشی از سنگ صفراوی، کله‌سیستکتومی اغلب به تاخیر انداخته می‌شود. **ERCP اورژانسی** جهت شناسایی برداشتن سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که علائم انسداد صفراوی یا کلانژیت دارند (که با تصویربرداری یا تست آزمایشگاهی تایید شده است)، اندیکاسیون دارد.

توجه در بیمارانی که کاندید کله‌سیستکتومی نیستند می‌توان از **اسفنکتروتومی صفراوی بدون برداشتن کیسه صفرا** استفاده کرد.

نکروز استریل پانکراسی و خارج پانکراسی: نکروز استریل پانکراس حتی اگر با نارسایی چند اُرگانی همراه باشد، در طی هفته‌های اوّل، با **اقدامات حمایتی** درمان می‌شود. پس از رفع التهاب حاد پانکراس و محدود شدن نکروز به یک ساختار کپسول‌دار می‌توان جهت رفع درد شکمی، تهوع ناشی از فشار خارجی به معده یا دئودنوم، انسداد صفراوی، عدم بهبودی علائم و یا تداوم توکسیسیته سیستمیک اقدام به **دبریدمان** نمود. دبریدمان، **۶-۴ هفته پس از پانکراتیت** انجام می‌شود (به روش آندوسکوپیک، جراحی یا رادیولوژیک).

نکته‌ای بسیار مهم نکروز بدون علامت پانکراس بدون توجه به محل و شدت، **نیازی به مداخله ندارد.**



شکل ۵-۹. آسپیراسیون و درناژ از راه پوست با گاید CT

نکروز عفونی پانکراسی و خارج پانکراسی: مهم‌ترین اندیکاسیون درمان نکروز پانکراس، ایجاد **عفونت** در آن است.

● **اپروچ به نکروز عفونی پانکراس**

۱- ایجاد **تب، لکوسیتوز** و **تشدید درد شکم** به نفع عفونی‌شدن بافت نکروتیک است.

۲- در CT-Scan، ممکن است **حباب‌های هوا** در محل نکروز مشاهده شود.

۳- امروزه به علت دقت بالای شواهد بالینی و تصویربرداری در تشخیص نکروز عفونی، **FNA تحت گاید CT** برای تشخیص به کار برده نمی‌شود. از طرفی به علت وجود نتایج منفی کاذب زیاد، در صورت شک به نکروز عفونی پانکراس حتی در صورت عدم اثبات، باید **دبریدمان** ایجاد شود.

● **دبریدمان و درناژ نکروز عفونی پانکراس:** هم اکنون بهترین روش درمان نکروز عفونی پانکراس، روش **Step - up** است که به ترتیب عبارت است از:

۱- تجویز **آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف** و درناژ پرکوتانئوس اگر لازم باشد.

۲- پس از حداقل **۴ هفته** اگر لازم باشد، دبریدمان کم تهاجمی انجام می‌شود. در این زمان بافت نکروز مایع شده و دیواره‌هایی به دور پانکراس ایجاد گردیده است (**شکل ۵-۹**).

مثال زن ۴۰ ساله‌ای با درد شدید شکم مراجعه کرده است. با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی تشخیص پانکراتیت حاد شدید مطرح است. در CT-Scan، پانکراتیت نکروزان دارد و با توجه به بدتر شدن علائم بالینی علی‌رغم درمان، آسپیراسیون ناحیه نکروزه با گاید CT انجام می‌شود و بر این اساس، نکروز عفونی مطرح می‌شود. بهترین اقدام درمانی که توصیه می‌کنید کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) شروع آنتی‌بیوتیک و ادامه درمان آن تا بهبود علائم

ب) دبریدمان

ج) TPN

د) تجویز سوماتو استاتین

الف **ب** ج د

پانکراتیت مزمن

تعریف

پانکراتیت مزمن با **التهاب، فیبروز و از بین رفتن غیرقابل برگشت عملکرد اگزوکرین و آندوکرین پانکراس** مشخص می‌شود. این بیماری برخلاف پانکراتیت حاد، غیرپیشرونده است.

توجه حملات راجعه پانکراتیت حاد ممکن است موجب پانکراتیت مزمن شوند و از طرفی در پانکراتیت مزمن ممکن است با شدت یافتن بیماری، پانکراتیت حاد رخ بدهد.

اتیولوژی

پانکراتیت مزمن براساس سیستم طبقه‌بندی **"TIGAR-O"** به انواع زیر تقسیم می‌شود (**جدول ۲-۹**):

۱- **توکسیک ـ متابولیک (T):** شایع‌ترین علت پانکراتیت مزمن، **الکلیسم مزمن** (۶۵-۴۵٪) است. **سیگار** نیز یک علت وابسته به دوز پانکراتیت مزمن است. اگر الکل به همراه **سیگار** مصرف شود، اثر سینرژیست دارند. **هیپرتری‌گلیسیریدمی** و **هیپرکلسمی** از علل مهم متابولیک پانکراتیت مزمن هستند.

۲- **ایدیوپاتیک (I):** دوّمین علت پانکراتیت مزمن، پانکراتیت ایدیوپاتیک بوده به‌طوری که ۲۰٪ موارد را شامل می‌شود.

۳- **ژنتیک (G):** موتاسیون در ژن‌های CFTR ،SPINK1 ،PRSS1، CTRC و CASR می‌توانند موجب پانکراتیت مزمن شوند.

۴- **اتوایمیون (A)**

۵- **پانکراتیت حاد شدید و راجعه (R)**

۶- **انسدادی (O)**

نکته‌ای بسیار مهم پانکراتیت ناشی از **سنگ صفراوی** که عامل اصلی پانکراتیت حاد است؛ به ندرت موجب پانکراتیت مزمن می‌شود.

مثال **تمام موارد زیر از علل ایجادکننده پانکراتیت مزمن می‌باشند، بجز:**

(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) مصرف الکل ب) سنگ‌های صفراوی

ج) پانکراس دوشاخه د) فیبروز کیستیک

الف **ب** ج د

تظاهرات بالینی

▣ **درد:** مهم‌ترین علامت پانکراتیت مزمن، **درد اپیزودیک یا مداوم** است. درد پانکراتیت مزمن به طور مشخص در **اپیگاستر** وجود داشته و اغلب به **پشت** تیر می‌کشد و گاهاً با **تهوع و استفراغ** همراه است. درد این بیماران با **نشستن** یا **خم شدن** به جلو تسکین می‌یابد. درد اغلب **۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از غذا خوردن** ایجاد می‌شود. درد در ابتدا به صورت حمله‌ای بوده و با پیشرفت بیماری، مداوم می‌شود.

▣ **نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس:** بعضی از بیماران درد ندارند بلکه دچار نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس می‌شوند. نارسایی پانکراس تا هنگامی که ۹۰٪ فعالیت پانکراس از بین نرود، ایجاد نمی‌شود. تظاهرات نارسایی پانکراس به قرار زیر هستند:

جدول ۲-۹. علل پانکراتیت مزمن (TIGAR - O)

▣ **توکسیک ـ متابولیک (T)**	▣ **اتوایمیون (A)**
● الکل	● ایزوله (نوع ۱ و نوع ۲)
● سیگار	● سندرمیک (بیماری شوگرن، بیماری التهابی روده، کلانژیت صفراوی اوّلیه)
● هیپرکلسمی	▣ **پانکراتیت حاد راجعه (R)**
● هیپرتری‌گلیسریدمی	● پانکراتیت حاد شدید پس از نکروز
● نارسایی مزمن کلیه	● بعد از رادیاسیون
▣ **ایدیوپاتیک (I)**	● عروقی و ایسکمیک
● با شروع زودرس	▣ **انسدادی**
● با شروع دیررس	● انسدادی خوش‌خیم: پانکراس دوقسمتی، اختلال عملکرد اسفنکتر اودی، تنگی مجرای پانکراس متعاقب تروما
● تروپیکال	● انسدادی نئوپلاستیک: آدنوکارسینوم داکتال پانکراس، IPMN، تومور آمپولری
▣ **ژنتیک (G)**	
● ترپیسینوژن کاتیونیک اتوزوم غالب (PRSS1)	
● انواع اتوزوم مغلوب شامل CFTR، SPINK1 و کیموترپیسین C	

۱- **استئاتوره** اکثراً قبل از کمبود پروتئین رخ می‌دهد.

۲- نارسایی اگزوکرین خفیف موجب **نفخ شکمی** و **سوءجذب ویتامین‌های محلول در چربی (A, D, K, E)** و **ویتامین B12** می‌شود، اگرچه کمبود علامت‌دار ویتامین‌ها شیوع کمتری دارند. از آنجایی که کاهش جذب ویتامین D موجب **استئوپنی، استئوپروز و شکستگی** می‌شود، ارزیابی متناوب سطح **ویتامین D** و **دانسیتومتری** توصیه می‌شود.

۳- نارسایی اگزوکرین شدید موجب سوءجذب واضح و **کاهش وزن** می‌شود.

۴- گاهی در پانکراتیت مزمن، **عدم تحمل گلوکز** رخ می‌دهد ولی دیابت آشکار اکثراً در اواخر سیر بیماری ایجاد می‌شود. دیابت ناشی از پانکراتیت مزمن با دیابت نوع I فرق دارد؛ زیرا در پانکراتیت مزمن، سلول‌های آلفا که گلوکاگون ترشح می‌کنند، نیز درگیر بوده و ریسک **هیپوگلیسمی** بیشتر است.

▣ **تشخیص اتفاقی:** گروهی از مبتلایان به پانکراتیت مزمن، بی‌علامت هستند و به صورت تصادفی در تصویربرداری تشخیص داده می‌شوند.

مثال **مرد ۵۲ ساله‌ای با اسهال ۸ ماهه و دفع مدفوع چرب، بدبو و چسبناک مراجعه نموده است. در شرح حال بیمار مصرف الکل را ذکر می‌کند. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟**

(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) مصرف ملین ب) هیپرتیروئیدی

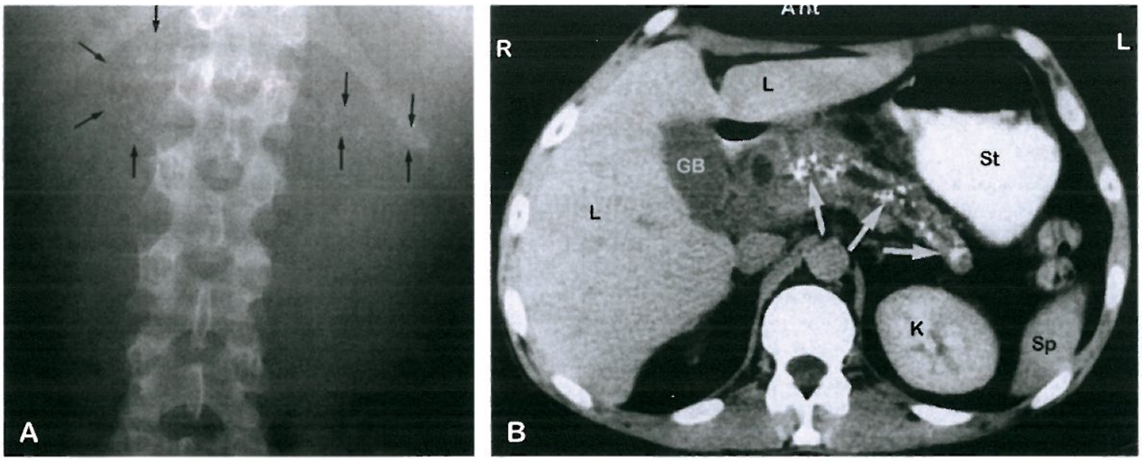
ج) پانکراتیت مزمن د) بیماری التهابی روده

الف ب **ج** د

تشخیص

چون بیوپسی مستقیم پانکراس بسیار خطرناک است، تشخیص پانکراتیت مزمن بر اساس **تست‌های غیرمستقیم ساختاری و عملکردی پانکراس** است.

نکته‌ای بسیار مهم **آمیلاز و لیپاز سرم** در پانکراتیت مزمن، **طبیعی** هستند؛ لذا بر اساس آنزیم‌های پانکراسی نمی‌توان پانکراتیت مزمن را تائید یا Rule Out نمود.



شکل ۶-۹. کلسیفیکاسیون در پانکراتیت مزمن. شکل **(A)**: کلسیفیکاسیون پانکراس در عکس ساده شکم، شکل **(B)**: کلسیفیکاسیون پانکراس در CT-Scan

▣ **تست‌های عملکردی:** تست‌های عملکردی تا هنگامی که ۹۰٪ آنزیم‌های پانکراس کاهش نیابند، مثبت نمی‌شوند، لذا برای تشخیص مراحل اوّلیه نارسایی پانکراسی غیرحساس هستند. تست‌های غیرمستقیم عملکرد پانکراس که در دسترس هستند، عبارتند از: **آنالیز چربی مدفوع، الاستاز مدفوع و تریپسین سرم**. تست‌های عملکردی پانکراس در زیر توضیح داده شده‌اند:

● **تست تحریکی سکرتین:** نوعی تست عملکردی **مستقیم** پانکراس است که در آن، پاسخ سلول‌های مجاری پانکراس به سکرتین در ترشح بی‌کربنات سنجیده می‌شود. در اوایل سیر پانکراتیت مزمن ترشح بی‌کربنات در پاسخ به سکرتین مختل می‌شود. این تست در تشخیص مراحل اوّل پانکراتیت مزمن بسیار حساس است (حساسیت ۹۵٪). بی‌کربنات کمتر از ۸۰ mEq/L نشان‌دهنده نارسایی پانکراس است.

۱- این تست کمتر در بالین بیمار استفاده می‌شود، چرا که برای بیمار ناخوشایند است.

۲- تست تحریکی سکرتین برای بیمارانی به کار می‌رود که درد شکمی مزمن دارند اما نتایج رادیوگرافیک منفی یا مشکوک است.

● **تست چربی مدفوع ۷۲ ساعته:** این تست جهت تشخیص استئاتوره (چربی مدفوع بیشتر از ۷ گرم در روز) به کار برده می‌شود. این تست نه اختصاصی بوده و نه حساسیت کافی دارد.

● **سنجش الاستاز مدفوع:** سنجش الاستاز مدفوع رایج‌ترین تست غیرتهاجمی و غیرمستقیم برای تشخیص نارسایی اگزوکرین پانکراس است. در نارسایی متوسط تا شدید پانکراس، الاستاز مدفوع کمتر از ۲۰۰ μg در هر گرم مدفوع است. در مبتلایان به **اسهال** به علت رقیق شدن مدفوع نتایج این تست ممکن است به‌طور **کاذب مثبت** باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **تست‌های ساختاری:** نشانه‌هایی که در CT-Scan، سونوگرافی و MRI به نفع پانکراتیت مزمن هستند، عبارتند از:

۱- **اختلالات مجاری:** دیلاتاسیون، سنگ، دیواره نامنظم و تسبیح‌مانند و اکتازی شاخه‌های فرعی

۲- **اختلالات پارانشیم:** کلسیفیکاسیون، هموژنیسیته غیریکنواخت و آتروفی

۳- **تغییرات حدود پانکراس**

۴- **کیست کاذب**

توجه بررسی‌های رادیوگرافیک در مراحل اوّلیه پانکراتیت مزمن، اغلب **مبهم یا طبیعی** هستند.

● **CT-Scan:** اوّلین روش تصویربرداری انتخابی برای تشخیص پانکراتیت مزمن، **CT-Scan** است. همچنین در CT-Scan و MRI، می‌توان عوارض پانکراتیت مزمن از جمله **کیست کاذب، ترومبوز ورید طحالی و پورت، آنوریسم‌های کاذب شریانی و فیستول‌های مجرای پانکراس** را مشاهده کرد.

نکته‌ای بسیار مهم **کلسیفیکاسیون پانکراس** پاتوگنومونیک **پانکراتیت** مزمن است **(شکل ۶-۹)**.

● **MRCP (کلانژیو پانکراتوگرافی از طریق MRI):** یک روش تصویربرداری غیرتهاجمی بوده که می‌تواند تصاویری مشابه با CT-Scan اما با دقت و حساسیت بیشتر نشان دهد. تصاویر MRCP مشابه ERCP بوده اما خطر پانکراتیت حاد را ندارد. تحریک پانکراس با **سکرتین داخل وریدی** سبب می‌شود تا مشاهده مجرای اصلی پانکراس و شاخه‌های فرعی آن آسان‌تر شده و دقت تشخیص افزایش یابد.

● **ERCP:** برای به تصویرکشیدن مجاری صفراوی،کیست‌های کاذب، سنگ‌های مجرا و فیستول‌ها بسیار مناسب است. عارضه اصلی ERCP، ایجاد پانکراتیت حاد است (۵٪ موارد). **از ERCP نباید برای اقدامات تشخیصی استفاده کرد، بلکه در بیمارانی که پانکراتیت مزمن در آنها تشخیص داده شده و نیاز به درمان آندوسکوپیک دارند، از ECRP استفاده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).**

● **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** EUS به اندازه یا حتی بیشتر از سایر تست‌های عملکردی و ساختاری برای تشخیص پانکراتیت مزمن حساس است. معیارها Rosemont برای تشخیص پانکراتیت مزمن به کمک EUS عبارتند از:

الف) معیارهای ماژور

۱- یک منطقه هیپراکو به همراه Shadowing که نشان‌دهنده سنگ مجرا است

۲- لبوله شدن پانکراس با نمای لانه زنبوری (Honeycombing)

ب) معیارهای مینور

۱- کیست‌ها

۲- دیلاتاسیون مجرای اصلی پانکراس (مساوی یا بیشتر از ۳/۵ میلی‌متر)

۳- لبه‌های نامنظم مجرای پانکراسی

۴- دیلاتاسیون شاخه‌های فرعی (مساوی یا بیشتر از یک میلی‌متر)

۵- دیواره مجرا هیپراکو

۶- رشته رشته شدن پارانشیم (Parenchymal Strands)

۷- یک منطقه هیپراکو بدون Shadowing

۸- لبوله شدن با لبول‌های ناهموار

توجه در فقدان این معیارها تشخیص پانکراتیت مزمن غیرمحتمل است در حالی که وجود **۴ معیار یا بیشتر** احتمال پانکراتیت مزمن بسیار بالاست حتی اگر سایر تست‌های عملکرد و تصویربرداری طبیعی باشند.

نتیجه‌گیری: همکاران گرامی از توضیحات ارائه شده می‌توان نتیجه گرفت که:

۱- **EUS** نقش بسیار مهمی در تشخیص پانکراتیت مزمن دارد.

۲- برای تشخیص پانکراتیت مزمن از ERCP نباید استفاده کرد و بهتر است از **MRCP** استفاده نمود.

۳- بهترین روش برای تشخیص کلسیفیکاسیون پانکراس، **CT-Scan** است.

مثال **بیمار ۶۰ ساله‌ای با سابقه مصرف طولانی الکل با دردهای مزمن شکمی با انتشار به پشت از دو سال پیش و ابتلا همزمان به دیابت و استئاتوره مراجعه کرده است. در عکس ساده و CT-Scan شکم، کلسیفیکاسیون منتشر در پانکراس مشهود است. برای تشخیص پانکراتیت مزمن در این مرحله انجام کدامیک از موارد زیر ضروری است؟** *(دستیاری ـ اسفند ۸۴)*

الف) تست سکرتین ب) ERCP

ج) MRCP د) اقدام تشخیصی دیگری لازم نیست

الف ب ج **د**

مثال **مرد ۶۶ ساله‌ای با سابقه مصرف الکل با شکایت اسهال مزمن و درد شکمی به‌ویژه پس از غذاخوردن مراجعه نموده است که هر دو با غذاخوردن تشدید می‌یابد؛ کدام اقدام تشخیصی را مناسب می‌دانید؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه همدان و کرمانشاه ـ تیر ۹۷)

الف) اندازه‌گیری الاستاز مدفوع ب) بیوپسی از دئودنوم

ج) اندازه‌گیری D-xylose ادراری د) اندازه‌گیری آمیلاز ادراری

الف ب ج د

مثال **مرد ۳۵ ساله با سابقه درد شکم و دفع اسهال چرب از ۲ ماه قبل به درمانگاه مراجعه کرده است. طی این مدت، بیمار ۶ کیلوگرم کاهش وزن داشته است. آزمایشات به شرح زیر است:**

Amylase=32 (40-140 U/L)

Lipase=98 (0-160 U/L)

Fecal Elastase=78 μg (NL > 100)

اقدام تشخیصی بعدی کدام است؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)*

الف) اندوسونوگرافی پانکراس ب) CT-Scan

ج) MRI شکم د) تست تحریک سکرتین

الف **ب** ج د

درمان

سوء جذب: نارسایی اگزوکرین پانکراس به بهترین نحو به کمک جایگزینی آنزیم‌های پانکراس درمان می‌شود. بیشتر فرآورده‌های تجاری حاوی پانکراتین هستند که از **لیپاز، آمیلاز، تریپسین و کموتریپسین** تشکیل شده‌اند.

۱- همراه با هر وعده غذایی اصلی باید **۵۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ USP لیپاز** به بیمار داده شود. برای میان وعده باید نصف این مقدار (**۲۵۰۰۰-۲۰۰۰۰ USP لیپاز**) تجویز شود.

۲- مکمل‌های آنزیمی باید **همراه غذا** مصرف شوند.

۳- **رشد بیشتر از حد باکتری‌ها** در ۲۵٪ بیماران رخ می‌دهد و موجب بدتر شدن استئاتوره می‌شود. رشد بیش از حد باکتری‌ها به علت **کم‌تحرکی روده ناشی از التهاب سر پانکراس** یا استفاده از **داروهای ضددرد مخدر** است.

درد: مهم‌ترین چالش درمانی پانکراتیت مزمن، کنترل **درد شکمی** است. سیر درد شکمی قابل پیش‌بینی نیست؛ ممکن است با گذشت زمان بهبود یافته یا سال‌ها ادامه یابد. درمان درد همواره قدم به قدم بوده و شامل اقدامات زیر است:

- **عدم مصرف سیگار و الکل:** این اقدامات موجب کاهش دفعات حملات درد، کاهش بدتر شدن عملکرد پانکراس و کاهش احتمال بدخیمی پانکراس می‌شود.
- **ضددردها (آنالژزیک‌ها):** اکثر بیماران به داروهای مُسکن نیاز دارند.

۱- ابتدا از مُسکن‌های غیراوپیوئیدی مانند **استامینوفن** و **NSAIDs** استفاده می‌شود.

۲- اُوپیوئیدها به علت احتمال ایجاد تولرانس و اعتیاد، تا حد امکان تجویز نمی‌شوند. در صورت نیاز از **اُوپیوئیدهای ضعیف** (مثل **ترامادول** یا **کدئین**) استفاده می‌شود؛ اما در صورت عدم کنترل درد، تجویز اُوپیوئیدهای قوی‌تر (مثل **مورفین**، **اکسی‌کدون** یا **فنتانیل**) لازم است.

۳- احتمال وابستگی به اُوپیوئیدها مشخص نیست، اما در کسانی که در گذشته **الکل** و **سیگار** استفاده می‌کرده‌اند، بیشتر است؛ لذا باید تجویز اُوپیوئیدها با دقت زیادی انجام شده و بیماران از نظر نحوه مصرف پیگیری شوند.

- **سرکوب ترشح:** **مکمل‌های خوراکی آنزیم‌های پانکراس، آنالوگ‌های سوماتواستاتین** و **تغذیه روده‌ای** با کاهش ترشحات پانکراس موجب کاهش درد می‌شوند. این روش‌ها معمولاً به طور روتین به کار برده نمی‌شوند، در صورت تجویز مکمل‌های آنزیمی، بهتر است از **پانکرالیپاز بدون پوشش روده‌ای**[1] استفاده کرد.
- **دستکاری انتقال نورونی:** **پرگابالین** به عنوان درمان کمکی در درد پانکراتیت مزمن توصیه شده است. همچنین می‌توان از **ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای**، **SSRI**ها و **مهارکننده‌های بازجذب سروتونین ـ نوراپی نفرین** استفاده کرد.
- **آنتی‌اکسیدان‌ها:** مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها مانند **سلنیوم**، **ویتامین C و E** و **متیونین**، درد و استرس‌های اکسیداتیو را کم می‌کنند.
- **دکامپرشن آندوسکوپیک:** رفع فشار مجاری صفراوی به کمک آندوسکوپی در مواردی که انسداد در مجاری اصلی پانکراس وجود دارد موجب کاهش درد می‌شود. انسداد ممکن است به علت تنگی، سنگ یا اختلال عملکرد دریچه اُودی باشد.
- **جراحی:** در بیمارانی که دیلاتاسیون مجرای اصلی پانکراس بیشتر از **۶ میلی‌متر** است، درناژ جراحی مجاری پانکراس به همراه پانکراتیکوژژنوستومی لترال (**روش Puestow**) موجب کاهش درد در ۸۰٪ موارد می‌شود.

درمان عوارض

عوارض پانکراتیت مزمن، عبارتند از:

۱- فیستول‌های پانکراسی

۲- انسداد صفراوی

1- Non-enteric-coated Pancrelipase

۳- کانسر پانکراس
۴- رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک
۵- واریس ایزوله معده ثانویه به ترومبوز ورید طحالی

▣ **فیستول‌های پانکراسی:** درمان فیستول‌های پانکراسی شامل **Bowel rest**، **استنت‌گذاری آندوسکوپیک در مجرای پانکراس و تجویز آنالوگ سوماتواستاتین** است. اگر درمان‌های حمایتی فوق مؤثر نباشد، **جراحی** اندیکاسیون می‌یابد.

▣ **عوارض عروقی:** عوارض عروقی پانکراتیت مزمن، عبارتند از:

● **ترومبوز ورید طحالی:** چون ورید طحالی از خلف پانکراس عبور می‌کند ممکن است به‌علت التهاب ناشی از پانکراتیت یا بدخیمی دچار ترومبوز شود. ترومبوز ورید طحالی می‌تواند موجب **واریس منفرد فوندوس معده** شود. **خونریزی** ناشی از واریس منفرد فوندوس معده اندیکاسیون **اسپلنکتومی** می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **آنوریسم کاذب:** یکی از عوارض پانکراتیت حاد و مزمن آنوریسم کاذب است.

۱- **CT-Scan** یا **MRI**، آنوریسم کاذب را به صورت یک **ساختمان عروقی دیلاته** نشان می‌دهد.

۲- **EUS به همراه داپلر**، جریان خون در آنوریسم کاذب را مشخص می‌کند.

۳- **آنژیوگرافی مزانتریک** تشخیص را قطعی می‌کند و می‌تواند با آمبولیزاسیون انتخابی آن را درمان کند.

توجه جراحی برای آنوریسم کاذب خونریزی دهنده دشوار بوده و مورتالیتی و موربیدیتی بالایی دارد.

▣ **انسداد صفراوی و دئودنوم:** انسداد علامت‌دار مجرای صفراوی یا دئودنوم یا هر دو در گروه اندکی از مبتلایان به پانکراتیت مزمن روی می‌دهد.

۱- درد بعد از غذاخوردن و سیری زودرس تظاهرات **انسداد دئودنوم** هستند.

۲- درد و کلستاز (گاهاً همراه با کلانژیت) حاکی از **تنگی مجرای صفراوی** است. از **استنت‌گذاری آندوسکوپیک** جهت درمان انسداد مجرای صفراوی استفاده می‌شود که البته اکثراً مقاوم به درمان هستند و احتیاج به درمان درازمدت دارند. در صورت شکست درمان آندوسکوپیک، **جراحی دکمپرشن صفراوی** اندیکاسیون دارد.

کارسینوم پانکراس

اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

▣ **اپیدمیولوژی:** آدنوکارسینوم داکتال پانکراس چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان بوده و در **مردان** اندکی شایع‌تر است (نسبت ۱/۴ به ۱ مردان نسبت به زنان). بیشترین بروز در **دهه هفتم** زندگی بوده و در **سیاه‌پوستان** هم شایع‌تر است.

▣ **ریسک فاکتورها**

۱- **سیگار** مهم‌ترین ریسک فاکتور است که علت آن وجود **آمین‌های آروماتیک** است.

۲- **چاقی، فقدان فعالیت بدنی و دیابت** سایر ریسک فاکتورها هستند.

۳- بین **رژیم غذایی** و کانسر پانکراس رابطه قطعی کشف نشده است، اگرچه در بعضی از مطالعات بین **رژیم غذایی غربی (مثل گوشت دودی و فرآوری شده و همچنین چربی)** با کانسر پانکراس رابطه‌ای وجود داشته است.

جدول ۳-۹. اختلالات ژنتیکی که خطر کانسر پانکراس را بالا می‌برد

- پانکراتیت ارثی (ژن PRSS1)
- کانسر کولورکتال ارثی غیرپولیپوزی
- پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال
- کانسر پستان و تخمدان ارثی (ژن PALB2 و BRCA2)
- سندرم پوتز-جگرز (ژن STK11)
- سندرم خال آتیپیک-ملانوم خانوادگی (ژن CDKN2A)
- آتاکسی تلانژکتازی (ژن ATM)
- سندرم فول هیپل لیندو (ژن VHL)

۴- بین **الکل** یا **قهوه** با کانسر پانکراس نیز ارتباطی ثابت نشده است.

۵- **پانکراتیت مزمن** (به خصوص **پانکراتیت ارثی و تروپیکال**) ریسک کانسر پانکراس را تا **۱۳ برابر** افزایش می‌دهد.

توجه ۱۰٪ مبتلایان به کانسر پانکراس دارای **سابقه خانوادگی** هستند.

▣ **غربالگری:** در کسانی که **ریسک تجمعی کانسر پانکراس بالای ۵٪** یا **خطر نسبی (RR) مساوی یا بیشتر از ۵** دارند و قادر به تحمل جراحی رزکسیون پانکراس هستند، غربالگری کانسر پانکراس توصیه می‌شود. این موارد عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- سابقه ابتلا حداقل ۲ نفر از بستگان به آدنوکارسینوم پانکراس به طوری که حداقل یک نفر از بستگان درجه اوّل باشد.

۲- وجود موتاسیون مستعدکننده به همراه سابقه ابتلا حداقل ۲ نفر از بستگان یا حداقل یک نفر از بستگان درجه اوّل به آدنوکارسینوم پانکراس

۳- مبتلایان به سندرم پوتز-جگرز حتی بدون سابقه خانوادگی

توجه روش مناسب برای غربالگری کانسر پانکراس هنوز مشخص نشده است، اما می‌توان از **EUS** یا **MRI** استفاده کرد؛ هرچند این روش‌ها موجب بهبود بقای بیماران نشده‌اند.

مثال **کدامیک از موارد زیر جزء ریسک فاکتورهای قطعی کانسر پانکراس، محسوب می‌شود؟**

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) الکل
ب) سیگار
ج) قهوه
د) هلیکوباکتر پیلوری

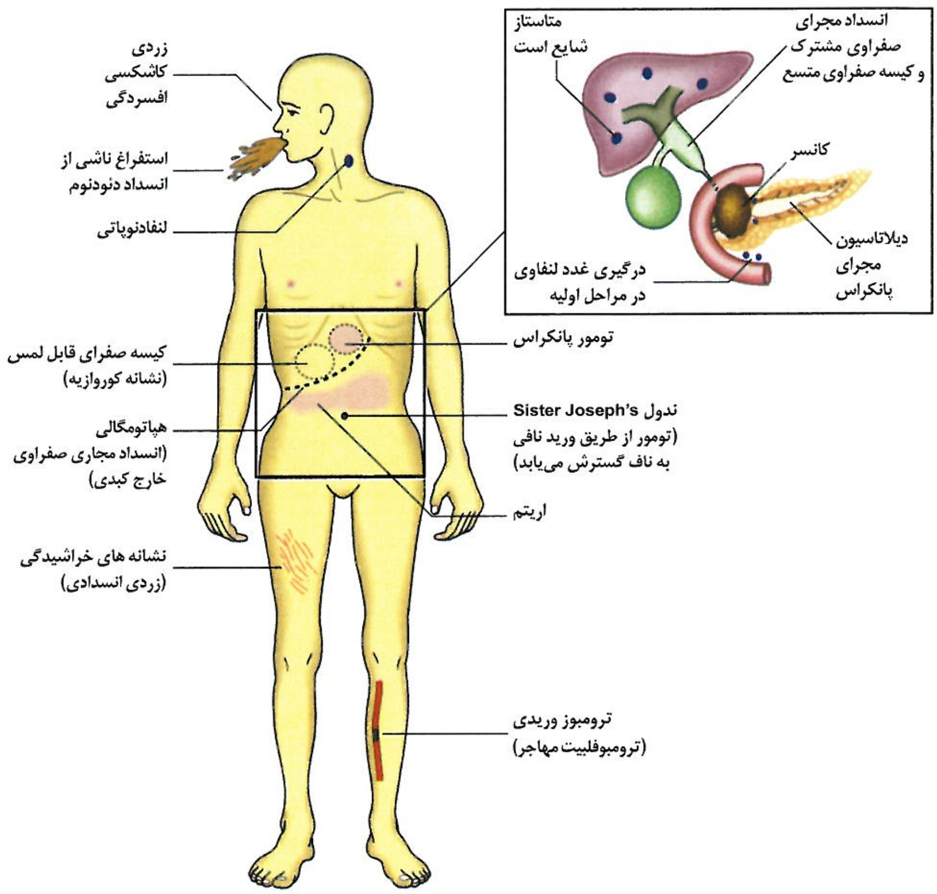
الف **ب** ج د

پاتولوژی

بیشتر از ۹۵٪ نئوپلاسم‌های بدخیم پانکراس از **بخش اگزوکرین پانکراس** منشاء می‌یابند. ۸۵ تا ۹۰٪ تومورهای پانکراس، **آدنوکارسینوم مجاری پانکراسی** هستند.

تظاهرات بالینی

علائم بالینی کارسینوم پانکراس ممکن است **غیراختصاصی** بوده و غالباً **بی‌سروصدا** هستند. تظاهرات بالینی به **محل** و **Stage** تومور بستگی دارد. تومور در هنگام تشخیص در **مراحل پیشرفته‌ای** قرار دارد. **تومورهای سر پانکراس** (۷۰ تا ۸۰٪ تومورها) نسبت به تومورهای تنه یا دم پانکراس (۲۰ تا ۳۰٪ تومورها)، با احتمال بیشتری علامت‌دار می‌شوند (**شکل ۷-۹**).



شکل ۷-۹. تظاهرات بالینی کانسرپانکراس

تظاهرات شـایع: علائم و نشانه‌های شایع کانسر پانکراس، عبارتند از: **زردی، کاهش وزن و درد شـکمی**. درد معمولاً مداوم بوده و به پشت تیر می‌کشد. چون بیشتر کانسرها از **سر پانکراس** منشاء می‌یابند، مبتلایان ممکن است با **زردی انسدادی یا کیسه صفرای قابل لمس و بزرگ (نشانه کوروازیه)** تظاهر پیدا کنند.

سـایر تظاهرات: بی‌اشـتهایی، تهوع، اسـتفراغ و اختـلالات خُلقی (افسـردگی) از سـایر تظاهرات کارسینوم پانکراس هسـتند. علائم کمتر شایع عبارتند از: ترومبوفلبیت سـطحی (نشـانه تروسـو)، پانکراتیت حاد، دیابت، آسیت، سندرم‌های پارانئوپلاستیک (سندرم کوشینگ)، هیپرکلسمی، خونریزی گوارشی، ترومبوز ورید طحالی و توده قابل لمس شکمی

نکته‌ای بسیار مهم **زردی بدون درد**، شـــایع‌ترین علامت در بیمارانی است که احتمالاً **ضایعه قابل رزکسیون و علاج‌پذیر** دارند.

تشخیص

روش‌های تصویربرداری: تشـخیص کانسر پانکراس با مشاهده یک توده در تصویربرداری مطرح می‌شود.

● **CT-Scan: Triple-phase Multidetector CT-Scan بـا پروتـکل پانکراس** بهترین روش اوّلیه بررسـی توده پانکراس و ارزیابی متاسـتاز به کبد یا تهاجم عروقی اسـت. حساسیت این روش ۹۰ تا ۹۷٪ است اما CT-Scan برای تشـخیص **توده‌های کوچک (کمتر از ۲ cm)** حساسـیت کمتری دارد، همچنین CT-Scan برای تشخیص **متاستاز به غدد لنفاوی** حساس نیست **(شکل ۸-۹)**.

● **MRI:** دقت MRI برای تشـخیص و Staging کانسر پانکراس مشابه **CT-Scan** بوده و می‌تواند جایگزین آن بشود.

● **سـونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** EUS نسـبت به CT-Scan و MRI، قدرت بیشتری برای تشخیص **ضایعات کوچک** پانکراس دارد. هنگامی که شـک بالینی قوی به آدنوکارسـینوم پانکراس وجود داشـته ولی در سـایر روش‌های تصویربرداری، توده در پانکراس مشاهده نمی‌شود از EUS استفاده می‌شـود. **FNA تحت گاید EUS** دارای حساسیت ۸۵ تا ۹۵٪ و ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ است و در موارد زیر اندیکاسیون دارد:

۱- تائید هیستولوژیک بدخیمی در تومورهای غیرقابل رزکسیون قبل از آغاز درمان تسکینی

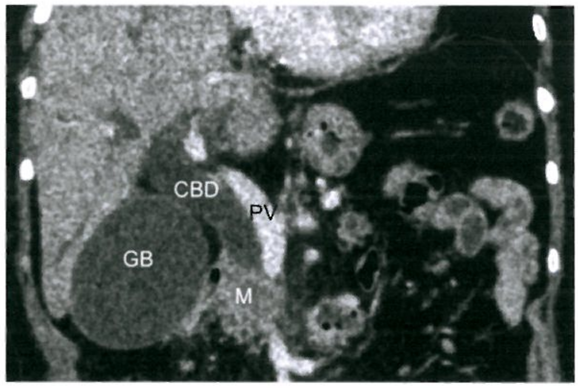
۲- تائیـد وجود بدخیمی در تومورهای قابل رزکسـیون قبل از آغاز درمان نئوادجوان

۳- تومورهای مشکوک که در تصویربرداری با CT یا MRI قابل رؤیت نیستند.

توجه روش‌های تصویربرداری برای تشخیص **غیرقابل رزکسیون بودن** بسیار دقیق هستند، اما در بیماری قابل رزکسیون محدودیت دارند، چرا که متاستازهای مخفی (با قطر کمتر از ۱cm) ممکن است بر روی سطح کبد یا پریتوئن قرار داشته باشند.

لاپاروسکوپی: لاپاروسـکوپی بـرای Staging بیمارانـی که احتمال متاستاز مخفی در آنها وجود دارد انجام می‌شود، این افراد عبارتند از:

۱- کسـانی که تومور در تنـه و دم پانکراس دارنـد و در CT-Scan قابل رزکسیون به نظر می‌رسند (۵۰٪ آنها متاستاز پریتونئال دارند).



شکل ۸-۹. کارسینوم سر پانکراس در CT-Scan. یک توده بزرگ (M) در سر پانکراس که ورید پورت (PV) را درگیرنموده و موجب انسداد مجرای صفراوی مشترک (CBD) شده است. کیسه صفرا (GB) هم متسع شده است.

۲- کسانی که تومور آنها بزرگ است (بزرگتر از ۳cm).

۳- کسانی که در تصویربرداری احتمال متاستاز مخفی وجود دارد.

۴- افرادی که سطح CA19-9 در آنها بسیار بالا می‌باشد (بیشتر از ۱۰۰۰ unit/ml).

▣ **تومور مارکرها:** تومور مارکرها **(CA19-9)** جهت تشخیص کانسر پانکراس نتایج ناامیدکننده‌ای داشته‌اند. CA19-9 به ویژه برای بدخیمی‌های مراحل اوّلیه حساسیت پائینی دارند. کاربردهای CA19-9، عبارتند از:

۱- بیشترین کاربرد CA19-9 در تشخیص **متاستازهای مخفی** در بیمارانی است که تومورهای به ظاهر قابل رزکسیون دارند.

۲- مانیتورینگ بیماران **پس از عمل جراحی**

۳- برای **پیگیری** مبتلایان به بیماری پیشرفته که شیمی‌درمانی شده‌اند.

!توجه افزایش سطح CA19-9 حتی در غیاب ضایعات قابل مشاهده در مطالعات تصویربرداری، حاکی از **بیماری عودکننده** است.

مثال **مرد ۵۵ ساله سیگاری با درد شکم، بی‌اشتهایی و کاهش وزن مراجعه نموده است. در بررسی با سونوگرافی، توده‌ای به قطر ۳/۵ cm در سر پانکراس گزارش شده است؛ اقدام بعدی کدام است؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی - تیر ۹۳)

الف) CT-Scan
ب) EUS
ج) ERCP
د) PET-Scan

الف ب ج د

مثال **مرد ۶۰ ساله‌ای با شکایت ضعف و بی‌حالی به کلینیک مراجعه کرده است. سابقه عمل جراحی کانسر پانکراس را سه ماه قبل ذکر می‌کند. سونوگرافی و متعاقب آن CT-Scan انجام شده، یافته‌ای به نفع عود یا متاستاز نداشت. کدامیک از یافته‌های زیر به نفع کانون مخفی از بیماری اوّلیه می‌باشد؟**

(پرانترنی میان دوره - اردیبهشت ۹۷)

الف) کاهش هموگلوبین
ب) کاهش غلظت تریپسین سرم
ج) افزایش CA19-9
د) افزایش آمیلاز سرم

الف ب **ج** د

درمان

▣ **بیماری قابل رزکسیون:** تنها ۱۰ تا ۲۰٪ کانسرهای سر پانکراس و تعداد اندکی از کانسرهای تنه و دم پانکراس قابل رزکسیون با هدف درمان قطعی هستند. معیارهای قابل برداشت بودن تومور به کمک جراحی عبارتند از:

۱- فقدان متاستاز دوردست

۲- عدم درگیری شریان‌های بزرگ شامل شریان‌های مزانتریک فوقانی (SMA)، سلیاک و هپاتیک مشترک (CHA)

!توجه در صورت وجود درگیری **وریدی**، قابل برداشت بودن تومور به میزان **باز بودن عروق** و **تجربه جراح** برای بازسازی وریدی بستگی دارد.

● **ERCP قبل از جراحی:** در تمام بیمارانی که دچار انسداد صفراوی هستند، انجام روتین ERCP به علت اثربخشی کم و احتمال عوارض زیاد توصیه نمی‌شود. انجام **ECRP به همراه استنت‌گذاری** در مبتلایان به **انسداد صفراوی** که یکی از ویژگی‌های زیر را دارند، اندیکاسیون دارد:

۱- وجود علائم کلانژیت

۲- خارش مقاوم

۳- هیپربیلی‌روبینمی قابل توجه

۴- بیمارانی که کاندید جراحی تأخیری پس از شیمی‌درمانی نئوادجوان هستند.

!توجه در هنگام ERCP، با **نمونه‌برداری بافتی** می‌توان تشخیص بدخیمی پانکراس را تائید کرد (حساسیت ۳۰ تا ۶۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪).

● **روش جراحی:** روش جراحی استاندارد برای تومورهای سر یا زائده قلابی (Uncinate) پانکراس، **عمل ویپل (پانکراتیکودئودنکتومی)** است.

● **درمان ادجوان:** در تمام مبتلایان به آدنوکارسینوم پانکراس که تحت رزکسیون قرار می‌گیرند، بدون توجه به Stage بیماری، درمان ادجوان اندیکاسیون دارد. درمان ادجوان موجب افزایش بقا می‌شود.

▣ **بیماری پیشرفته موضعی یا با قابلیت رزکسیون Borderline**

● **تومورهای با قابلیت رزکسیون Borderline:** به تومورهای موضعی گفته می‌شود که یکی از ویژگی‌های زیر را داشته باشد **(جدول ۴-۹)**:

۱- تماس تومور با شریان‌های احشایی (SMA، سلیاک و هپاتیک مشترک) با درگیری کمتر از ۵۰٪ محیط رگ

۲- انسداد سگمان کوتاهی از ورید مزانتریک فوقانی (SMV) یا تقاطع ورید پورت و SMV

!توجه انسداد سگمان کوتاهی از SMV یا تقاطع ورید پورت و SMV، کنترااندیکاسیون نسبی و نه مطلق جراحی علاج‌بخش بوده و برخی از جراحان در صورت امکان‌پذیر بودن بازسازی عروقی، این موارد را جراحی می‌کنند. همچنین در **تومورهای دم پانکراس**، درگیری ورید طحالی لزوماً به معنی غیرقابل برداشت بودن تومور نیست.

● **بیماری پیشرفته موضعی:** به تومورهای موضعی گفته می‌شود که یکی از ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

۱- تومور غیرقابل رزکسیون به علت درگیری شریان‌های احشایی (SMA، سلیاک و هپاتیک مشترک) به میزان بیشتر از ۱۸۰ درجه یا بیشتر از ۵۰٪ محیط رگ

۲- انسداد SMV یا ورید پورت بدون امکان بازسازی عروقی

● **کمورادیوتراپی نئوادجوان:** کمورادیوتراپی نئوادجوان با هدف تبدیل بیماری پیشرفته موضعی یا با قابلیت رزکسیون Borderline به بیماری قابل رزکسیون، انجام شده و میزان موفقیت رزکسیون را بالا می‌برد؛ اما روی بقای کلی بیماران تأثیر ندارد.

جدول ۴-۹. طبقه‌بندی انواع درمان برای آدنوکارسینوم داکتال پانکراس

▣ تومور قابل رزکسیون
- هیچ شواهدی از گسترش تومور به خارج از پانکراس وجود ندارد
- درگیری شریان مزانتریک فوقانی (SMA)، سلیاک یا شریان هپاتیک مشترک (CHA) وجود ندارد.
- درگیری ورید مزانتریک فوقانی (SMV) یا ورید پورت (PV) وجود ندارد.

▣ بیماری متاستاتیک
- وجود شواهد گسترش تومور به سایر ارگان‌ها (معمولاً کبد، ریه یا پریتوئن)

▣ تومور با قابلیت رزکسیون Borderline
- تماس تومور با شریان‌های مزانتریک فوقانی، سلیاک یا هپاتیک مشترک (CHA) با درگیری کمتر از ۵۰٪ محیط رگ
- انسداد سگمان کوتاهی از ورید مزانتریک فوقانی (SMV) یا تقاطع ورید پورت و SMV

▣ بیماری پیشرفته موضعی
- درگیری شریان‌های مزانتریک فوقانی، سلیاک و هپاتیک مشترک به میزان بیشتر از ۱۸۰ درجه یا بیشتر از ۵۰٪ محیط رگ
- انسداد ورید مزانتریک فوقانی یا ورید پورت بدون امکان بازسازی عروقی

▣ بیماری متاستاتیک یا غیرقابل رزکسیون: تومورهایی که دارای ویژگی‌های زیر باشند، غیرقابل رزکسیون هستند:

۱- درگیری مناطق خارج از پانکراس

الف) گرفتاری وسیع غدد لنفاوی اطراف پانکراس

ب) درگیری غدد لنفاوی فراتر از بافت‌های اطراف پانکراس

ج) متاستاز دوردست (کبد، پریتوئن، اُمنتوم و مناطق خارج شکمی)

۲- درگیری عروقی (بیشتر از ۵۰٪ محیط رگ)

۳- درگیری مستقیم شریان مزانتریک فوقانی، آئورت، سلیاک یا شریان هپاتیک مشترک که به‌صورت عدم وجود صفحه چربی بین تومور یا عروق در CT-Scan مشخص می‌شود.

● **شیمی‌درمانی سیستمیک:** در بیماران با کانسر پانکراس پیشرفته یا متاستاتیک، درمان براساس وضعیت عملکردی (ECOG PS) انتخاب می‌شود. شیمی‌درمانی سیستمیک موجب بهبود علائم بیماری و بقای بیماران می‌شود.

۱- در بیماران کمتر از ۷۵ سال با امتیاز ECOG PS صفر یا ۱ و بیلی‌روبین کمتر از ۱/۵ mg/dL، رژیم شیمی‌درمانی **FOLFIRINOX** یا **جمسیتابین به همراه Nab-paclitaxel** توصیه می‌شود.

۲- در بیماران با امتیاز ECOG PS برابر ۲ و بیلی‌روبین کمتر از ۱/۵mg/dL، شیمی‌درمانی با **جمسیتابین به همراه Nab-paclitaxel** یا **جمسیتابین به تنهایی** توصیه می‌شود.

۳- در بیماران با امتیاز ECOG PS صفر تا ۲ و بیلی‌روبین ۱/۵ mg/dL یا بالاتر یا وجود بیماری‌های همراه، شیمی‌درمانی با **جمسیتابین** توصیه می‌شود.

۴- در بیماران با امتیاز ECOG PS ۳ تا ۴، **درمان حمایتی** توصیه می‌شود.

● **درمان تسکینی:** در مبتلایان به کانسر غیرقابل جراحی و وضعیت عملکردی ضعیف، هدف از درمان تسکینی، **رفع زردی، درد و انسداد روده** می‌باشد. **بای‌پس صفراوی** در مبتلایان به زردی انسدادی و **بای‌پس دئودنوم** برای بیماران با انسداد خروجی معده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیمارانی که تحت جراحی قرار نمی‌گیرند، می‌توان از **درمان‌های تسکینی آندوسکوپیک** استفاده کرد.

▣ پیش‌آگهی: پیش‌آگهی سرطان پانکراس **بد** است. بیشتر بیماران در هنگام تشخیص دچار **کانسر پیشرفته یا متاستاتیک** هستند و فقط ۱۵ تا ۲۰٪ در زمان تشخیص اوّلیه، تومور قابل رزکسیون دارند. عواملی که پیش‌آگهی را بد می‌کنند، عبارتند از: **۱-** Grade بالای تومور **۲-** تومور بزرگ **۳-** میزان بالای CA19-9 قبل و بعد از عمل جراحی **۴-** مثبت بودن مارژین جراحی از نظر تومور **۵-** متاستاز به غدد لنفاوی

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- شایع‌ترین علت پانکراتیت حاد، **سنگ صفراوی** است. در پانکراتیت صفراوی افزایش **ALT به بالای ۱۵۰ IU/L** بسیار کمک‌کننده است.

۲- تظاهرات بالینی **پانکراتیت حاد**، عبارتند از:

الف) درد مداوم شکمی که ناگهانی و شدید بوده و در وضعیت Supine شدیدتر و در وضعیت **نشسته و به جلو خم شده** کمتر است.

ب) اکیموز در پهلوها **(Grey Turner's Sign)**

ج) اکیموز دور ناف **(Cullen's Sign)**

د) تندرنس در قسمت فوقانی شکم، تهوع و استفراغ

۳- وجود ۲ مورد از ۳ یافته کاراکتریستیک زیر موجب تشخیص پانکراتیت حاد می‌شود:

الف) درد شکمی کاراکتریستیک پانکراتیت حاد

ب) آمیلاز و لیپاز سرم یا هر دو حداقل ۳ برابر بیشتر از بالاترین حد طبیعی

ج) یافته‌های کاراکتریستیک پانکراتیت حاد در CT-Scan

۴- **لیپاز سرم** برای تشخیص پانکراتیت حاد بسیار حساس‌تر از آمیلاز می‌باشد.

۵- بین شدت افزایش **آمیلاز** یا **لیپاز** سرم و **شدت پانکراتیت همبستگی وجود ندارد**؛ به عبارت دیگر به کمک سطح افزایش یافته آمیلاز یا لیپاز نمی‌توان شدت پانکراتیت را مشخص نمود.

۶- آمیلاز در بیماری‌های دیگری به جز پانکراتیت هم افزایش می‌یابد؛ این موارد عبارتند از: **پرفوراسیون روده، انسداد روده، ایسکمی روده، بیماری Tubo- ovarian و نارسایی کلیه**.

۷- روش تشخیصی رادیولوژیکی که برای تشخیص پانکراتیت حاد معمولاً به کار می‌رود **CT-Scan با ماده حاجب** است.

۸- درمان پانکراتیت حاد به قرار زیر است **(۱۰۰٪ امتحانی)**:
- هیدراتاسیون شدید وریدی با رینگر لاکتات (مهمترین اقدام)
- ضددردهای تزریقی (نارکوتیک‌ها)
- استراحت به روده به کمک کارگذاری NG-Tube
- اکسیژن کمکی
- در نکروز استریل، آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود ولی در نکروز عفونی آنتی‌بیوتیک اندیکاسیون دارد.
- در پانکراتیت حاد تجویز آنتی‌بیوتیک لازم نیست.

۹- **کیست کاذب پانکراس (سودوسیست)** یکی از عوارض مهم پانکراتیت حاد است. کیست‌های کاذب **بی‌علامت** را فقط باید **پیگیری** کرد. **درناژ کیست کاذب پانکراس** در موارد زیر اندیکاسیون دارد:

الف) شک به عفونت

ب) بزرگی پیشرونده علامت‌دار

۱۰- در پانکراتیت ناشی از **سنگ صفراوی** باید **کله‌سیستکتومی قبل از ترخیص** انجام شود. در بیمارانی که علائم انسداد صفراوی دارند، **ERCP اورژانسی** اندیکاسیون دارد.

۱۱- **درناژ** یا **دبریدمان** درمان اصلی **نکروز عفونی پانکراس** است. در نکروز عفونی پانکراس ابتدا باید **آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف** تجویز نمود و در نهایت ۴ هفته پس از شروع درمان **دبریدمان** انجام داد.

۱۲- شایعترین علت غیرانسدادی پانکراتیت مزمن، **الکلیسم مزمن** می‌باشد. **هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسمی** از علل مهم متابولیک **پانکراتیت مزمن** هستند.

۱۳- پانکراتیت ناشی از **سنگ صفراوی** که عامل اصلی پانکراتیت حاد می‌باشد، **هیچوقت موجب پانکراتیت مزمن نمی‌شود.**

۱۴- **کلسیفیکاسیون پانکراس** در عکس ساده شکم و یا CT-Scan پاتوگنومونیک پانکراتیت مزمن است.

۱۵- **EUS** نقش بسیار مهمی در تشخیص **پانکراتیت مزمن** دارد.

۱۴- برای تشخیص پانکراتیت مزمن از ERCP نباید استفاده کرد و بهتر است از **MRCP** استفاده نمود.

۱۶- بهترین روش برای تشخیص کلسیفیکاسیون پانکراس، **CT-Scan** است.

۱۷- آمیلاز و لیپاز سرم در پانکراتیت مزمن، **طبیعی** است.

۱۸- رایج‌ترین تست غیرتهاجمی و غیرمستقیم برای تشخیص **نارسایی اگزوکرین پانکراس** (در جریان پانکراتیت مزمن)، **سنجش الاستاز مدفوع** است. الاستاز مدفوع **کمتر از ۲۰۰ μg در هر گرم مدفوع** حاکی از نارسایی متوسط تا شدید پانکراس است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱۹- مهم‌ترین ریسک فاکتور کانسر پانکراس، **سیگار** است.

۲۰- **زردی، کاهش وزن و درد شکمی** علائم اصلی **کانسر پانکراس** هستند.

۲۱- بهترین روش اوّلیه جهت بررسی کانسر پانکراس **Triple-phase CT-Scan** است.

۲۲- **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** قدرت بیشتری در تشخیص **تومورهای کوچک پانکراس** دارد و از **FNA تحت گاید EUS** برای نمونه‌برداری بافتی استفاده می‌شود.

۲۳- **CA19-9** تومور مارکر **کانسر پانکراس** بوده و برای تشخیص **متاستازهای مخفی و پیگیری بیماران** به کار برده می‌شود.

نکات مهم PLUS Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- پانکراتیت حاد یک **اختلال التهابی برگشت‌پذیر** است. شدت بیماری از یک **ادم موضعی و نکروز چربی** تا **نکروز وسیع پارانشیم پانکراس** متغیر است.

۲- شایعترین علت پانکراتیت حاد، **سنگ صفراوی** و **الکلیسم** است، به طوری که علت بیشتر از ۸۰٪ موارد پانکراتیت حاد را تشکیل می‌دهند.

۳- افزایش شدید **آمیلاز سرم در ۲۴ ساعت اوّل** و سپس افزایش **لیپاز سرم (در طی ۷۲ تا ۹۶ ساعت)**، یافته آزمایشگاهی کاراکتریستیک پانکراتیت حاد هستند.

۴- به علت رسوب کلسیم در مناطق دچار نکروز چربی، **هیپوکلسمی** رخ داده و اگر پایدار باقی بماند، نشانه **پیش‌آگهی ضعیف** است.

۵- یافته‌های کلی پاتولوژیک ناشی از پانکراتیت حاد، عبارتند از:

- نشت میکروواسکولار که موجب ادم می‌شود.
- نکروز چربی ناشی از لیپاز
- واکنش التهابی حاد
- تخریب پروتئولیتیک پارانشیم پانکراس
- تخریب عروق خونی و متعاقب آن خونریزی در فضای بینابینی (اینترستیشیل)

۶- در پانکراتیت حاد **خفیف**، در نمای پاتولوژی، **ادم بینابینی** و مناطق موضعی **نکروز چربی** در پانکراس و چربی اطراف آن دیده می‌شود.

۷- در پانکراتیت حاد **شدید**، **پانکراتیت خونریزی‌دهنده (هموراژیک)**، **نکروز وسیع پارانشیم و خونریزی در پارانشیم پانکراس** مشاهده می‌شود.

۸- ۵٪ از مبتلایان به پانکراتیت در اوّلین هفته به علت **شوک** می‌میرند.

۹- در ۴۰ تا ۶۰٪ موارد پانکراتیت حاد نکروزان، بافت‌های نکروزه توسط **ارگانیسم‌های گرم منفی دستگاه گوارش**، عفونی می‌شوند.

۱۰- کیست کاذب پانکراس حاوی **دبری‌های نکروتیک** بوده ولی **فاقد لایه اپی‌تلیال** است.

۱۱- **سیست آدنوم سروزی**، از **سلول‌های مکعبی** غنی از **گلیکوژن** و **بدون آتیپی سلولی** تشکیل گردیده است که **کیست‌های کوچک** دارای **مایع شفاف زرد کم رنگ** را احاطه می‌نمایند.

۱۲- ۹۵٪ نئوپلاسم کیستی موسینی در **تنه** یا **دُم پانکراس** رخ می‌دهد. این تومورها از **اپی‌تلیوم استوانه‌ای موسینی** مفروش گردیده که در یک **استرومای پُرسلول** شبیه به **استرومای تخمدان** قرار گرفته‌اند.

۱۳- شایعترین **اُنکوژن** کانسر پانکراس، **KRAS** است؛ در حالی که شایعترین **ژن سرکوبگر** تومور که در کانسر پانکراس غیرفعال شده است، **ژن P16 (CDKN2A)** است.

۱۴- ۶۰٪ سرطان‌های پانکراس در **سر** پانکراس رخ می‌دهند که با انسداد دیستال مجرای صفراوی مشترک (CBD) موجب **یرقان انسدادی** می‌شوند.

۱۵- کانسرهای **دُم** پانکراس چون بی‌علامت هستند، در مراحل دیررس تشخیص داده می‌شوند.

۱۶- **ترومبوفلبیت مهاجر (سندرم تروسو)** در ۱۰٪ از مبتلایان به کارسینوم پانکراس رخ می‌دهد.

۱۷- دو ویژگی کاراکتریستیک **کارسینوم پانکراس**، عبارتند از:

الف) تهاجم زیاد به بافت‌های اطراف

ب) واکنش دسموپلاستیک

۱۰ بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۰

درصد سئوالات فصل ۱۰ در ۲۰ سال اخیر: ۴/۷۶٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

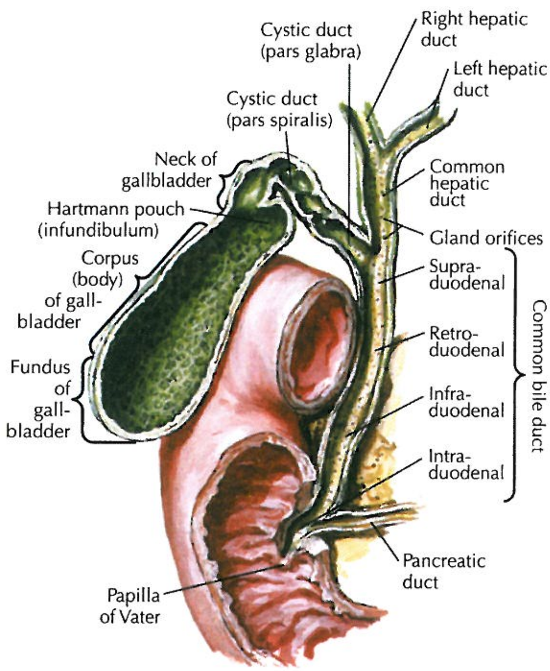
۱ـ اندیکاسیون‌های جراحی کله سیستکتومی پروفیلاکتیک در سنگ صفراوی بی‌علامت، ۲ـ کلانژیت حاد، ۳ـ کله سیستیت حاد، ۴ـ کله‌سیستیت بدون سنگ، ۵ـ نحوه برخورد با پولیپ‌های کیسه صفرا و ۶ـ نقش MRCP و EUS در تشخیص سنگ‌های کلدوک

آناتومی و فیزیولوژی دستگاه صفراوی

کیسه صفرا و **مجاری صفراوی**، صفرا را از کبد به روده منتقل می‌کنند. صفرا در هضم **چربی** و جذب **لیپیدها** و **ویتامین‌های محلول در چربی** نقش دارد.

کبد روزانه **۵۰۰ تا ۱۵۰۰ سی‌سی صفرا** تولید می‌کند. در زمان **گرسنگی**، اسفنکتر اُدی که در ناحیه آمپول واتر قرار دارد، منقبض شده و موجب می‌شود حدود نیمی از صفرا از طریق مجرای سیستیک به کیسه صفرا منحرف شود و لذا صفرا در کیسه صفرا ذخیره و تغلیظ شود. در هنگام **غذاخوردن**، کوله سیستوکینین از روده کوچک آزاد شده و موجب شُل شدن اسفنکتر اُدی می‌شود، لذا صفرا به درون روده کوچک ترشح می‌شود. اسیدهای صفراوی در روده، هضم و جذب چربی را تسهیل می‌کنند.

اسیدهای صفراوی در روده کوچک (به خصوص در ایلئوم ترمینال) باز جذب می‌شوند و به کبد باز می‌گردند (**چرخه کبدی ـ روده‌ای**)، بیماری در هر سطحی از دستگاه صفراوی موجب **کلستاز** و **ایکتر انسدادی** می‌شود (**شکل ۱-۱۰**).



شکل ۱-۱۰. آناتومی کیسه صفرا و مجاری صفراوی

سنگ‌های صفراوی

اپیدمیولوژی

۱۰ تا ۱۵٪ از بالغین دچار سنگ صفراوی هستند. این سنگ‌ها دو نوع هستند:

۱- سنگ‌های کلسترولی: ۷۵٪ از سنگ‌های صفراوی را شامل شده و عمدتاً از کلسترول تشکیل یافته‌اند.

۲- سنگ‌های پیگمانته (سیاه یا قهوه‌ای): ۲۵٪ از سنگ‌های صفراوی را تشکیل داده و از **بیلی‌روبینات کلسیم** و سایر نمک‌های کلسیم ساخته شده‌اند.

توجه شایع‌ترین عمل جراحی الکتیو شکمی، **کله سیستکتومی** است.

پاتوژنز سنگ‌های صفراوی

سنگ‌های کلسترولی: ۳ عامل اصلی در ایجاد سنگ‌های صفراوی کلسترولی عبارتند از: **۱- فوق اشباع شدن صفرا از کلسترول**، **۲- هسته‌سازی (Nucleation)** و **۳- کاهش تحرک کیسه صفرا**

سنگ‌های پیگمانته: فیزیوپاتولوژی ایجاد سنگ‌های پیگمانته ممکن است به صورت افزایش تولید بیلی‌روبین کنژوگه (شرایط همولیتیک)، افزایش کلسیم و بی‌کربنات صفرا، سیروز و دکنژوگه کردن بیلی‌روبین توسط باکتری باشد.

جدول ۱-۱۰. ریسک فاکتورهای سنگ صفراوی

اوّلیه	ثانویه
سن	دارویی: OCP، سفتریاکسون، اکترئوتاید، دیورتیک‌های تیازیدی
چاقی	حاملگی
جنس مونث	دیابت قندی
کاهش سریع وزن	وضعیت اجتماعی ـ اقتصادی پائین
نژاد (بومیان آمریکایی)	زندگی کم‌تحرک
	تغذیه کامل وریدی (TPN)
	همولیز
	سیروز
	بیماری کرون
	انگل‌های صفراوی (مثل کلونورکسیس سیننسیس)
	رزکسیون ایلئوم ترمینال

● **سنگ‌های پیگمانته سیاه:** این سنگ‌ها از **بیلی‌روبینات کلسیم** تشکیل شده‌اند و در **صفرای استریل** در **کیسه صفرا** ایجاد می‌گردند. این نوع سنگ‌ها در **بیماری‌های همولیتیک مزمن**، **سیروز** و بیماران با **رزکسیون ایلئوم** شایع‌تر هستند.

● **سنگ‌های پیگمانته قهوه‌ای:** از **نمک‌های کلسیم** تشکیل یافته‌اند، در **مجاری صفراوی** و در اثر **عفونت مجاری صفراوی** ایجاد می‌شوند.

▣ عوامل مؤثر در پاتوژنز

● **اشباع کلسترول صفرا:** مقاومت به انسولین، استروژن، مولتی‌پاریتی، OCP، چاقی، کاهش وزن سریع و بیماری‌های ایلئوم ترمینال (با کاهش اسیدهای صفراوی) میزان اشباع کلسترول صفرا را افزایش می‌دهند.

● **هسته‌سازی (Nucleation):** انگل‌های صفراوی، عفونت‌های راجعه باکتریال مجرای صفراوی، تغییر میکروبیوم روده‌ای و آنتی‌بیوتیک‌ها (مثل **سفتریاکسون**) با این مکانیسم موجب سنگ صفراوی می‌شوند. **TPN** و **تزریق خون** تجمع پیگمان‌های صفراوی و ژله‌ای شدن لجن صفراوی (Sludge) را تسهیل می‌کنند.

● **استاز صفرا:** کاهش تحرک کیسه صفرا (به علت حاملگی، سوماتواستاتین یا گرسنگی درازمدت)، تنگی مجاری صفراوی، کیست‌های کلدوک، انگل‌های صفراوی و TPN با این مکانیسم موجب سنگ صفراوی می‌شوند.

مثال تمام موارد زیر ریسک فاکتور سنگ‌های صفراوی می‌باشند، بجز:
(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۸)

الف) مصرف اکترئوتاید
ب) سفتریاکسون
ج) TPN
د) آنمی پرنیشیوز

الف ب ج **د**

علائم بالینی سنگ‌های صفراوی

اکثر سنگ‌های صفراوی **بی‌علامت** هستند **(۵۰ تا ۶۰٪ موارد)**. $\frac{1}{3}$ بیماران دچار **کولیک صفراوی** یا **کله‌سیستیت مزمن** می‌شوند و ۱۵٪ به **عوارض حاد** مبتلا می‌گردند.

علت ایجاد علائم بالینی، **انسداد مجاری صفراوی** توسط **سنگ** یا **لجن صفراوی (Sludge)** است. انسداد دائمی مجرای سیستیک موجب التهاب یا عفونت کیسه صفرا می‌شود **(کله‌سیستیت حاد)**. انسداد بخشی از دیستال مجرای صفراوی مشترک ممکن است سبب **درد شکمی**، **کلانژیت (عفونت مجرای صفراوی)** یا **پانکراتیت (ناشی از انسداد مجرای پانکراسی)** شود.

توجه وجود یک سنگ بزرگ در مجرای سیستیک می‌تواند موجب انسداد مجاری صفراوی مشترک شود که به آن **سندرم Mirrizzi** گفته می‌شود.

سنگ‌های صفراوی بی‌علامت

اکثر سنگ‌های صفراوی (تا ۷۵٪ موارد) از نظر بالینی، "**خاموش**" هستند و اغلب در هنگام **سونوگرافی شکمی** به صورت **اتفاقی** کشف می‌شوند. احتمال ایجاد علائم پائین بوده و میانگین آن **۲ تا ۳٪ در سال، ۱۰٪ بعد از ۵ سال و ۱ تا ۲٪ در سال برای عوارض شدید** می‌باشد.

بیماران بی‌علامت را فقط باید پیگیری کرد. اندیکاسیون‌های انجام **کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک** در بیماران بی‌علامت، عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- بیماران مبتلا به **دیابت** زیرا مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از کله‌سیستیت حاد در آنها بیشتر است.

۲- بیمارانی که دارای کیسه صفرای **کلسیفیه (Porcelain)** هستند یا **پولیپ‌های بزرگ** کیسه صفرا دارند و یا **سنگ‌های بزرگ‌تر از ۳ cm** دارند، چرا که ریسک کارسینوم کیسه صفرا در این افراد بیشتر است.

۳- مبتلایان به **آنمی سیکل‌سل** چرا که افتراق کریزهای کبدی در این افراد از کله‌سیستیت حاد مشکل می‌باشد.

۴- **کودکان** مبتلا به سنگ‌های صفراوی چرا که اکثراً دچار علائم بالینی می‌شوند.

۵- افراد بومی **آمریکایی** که مستعد کانسر کیسه صفرا در زمینه سنگ‌های صفراوی هستند.

▣ سیر سنگ‌های صفراوی بی‌علامت

۱- حدود ۶۰٪ بی‌علامت می‌مانند.

۲- تقریباً ۴۰٪ دچار علائم یا عوارض می‌شوند.

الف) حدوداً ۱۸٪ دچار **درد صفراوی** می‌شوند، که از این میزان ۲۰٪ آنها (معادل ۶٪ کل) تحت کله‌سیستکتومی قرار می‌گیرند.

ب) ۱۵٪ دچار **سنگ در مجرای صفراوی مشترک** می‌شوند؛ که ۶۵٪ آنها (معادل ۱۰٪ کل) به علت **درد**، **یرقان**، **پانکراتیت حاد**، **کلانژیت حاد و فیستول صفراوی ـ روده‌ای و سندرم Mirrizzi**، جراحی می‌شوند.

ج) حداکثر ۱۵٪ دچار **کله‌سیستیت حاد** می‌شوند. عوارض نادر در این موارد که موجب افزایش مرگ‌ومیر می‌شوند، عبارتند از: **آمپیم کیسه صفرا، گانگرن، کله‌سیستیت آمفیزماتو و پرفوراسیون**

مثال در سونوگرافی خانم ۶۹ ساله‌ای به طور اتفاقی سنگ کیسه صفرا با سایز ۱۹ میلی‌متر دیده شده است. چه اقدامی را برای ایشان توصیه می‌کنید؟
(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) ارجاع برای عمل جراحی اورژانسی
ب) اقدام خاصی لازم نیست
ج) تجویز اورسودزوکسی کولیک اسید (UDCA)
د) ارجاع برای عمل جراحی الکتیو

الف **ب** ج د

مثال در ارزیابی سونوگرافی **پسربچه ۱۵ ساله‌ای**، به طور اتفاقی در داخل کیسه صفرا یک عدد سنگ به قطر ۳ سانتی‌متر کشف می‌گردد. در چه صورتی لازم است که این بیمار تحت کله‌سیستکتومی قرار بگیرد؟

(ارتقاء داخلی ـ تیر ۸۹)

الف) بیمار حداقل یک بار دچار حمله کله‌سیستیت حاد شده باشد.

ب) در جدار کیسه صفرا کلسیفیکاسیون وجود داشته باشد.

ج) بیمار دیابتیک باشد.

د) در هر صورت بهتر است این بیمار کله‌سیستکتومی شود.

الف ب ج **د**

مثال **کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک** در بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفرا، در کدام مورد اندیکاسیون بیشتری دارد؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) سنگ کیسه صفرا با پولیپ یک سانتی‌متری

ب) سنگ‌های متعدد در کیسه صفرا

ج) سنگ‌های کیسه صفرا در بیمار تالاسمی ماژور

د) سنگ کیسه صفرا در خانم با چاقی شدید

الف ب ج د

مثال خانم ۲۳ ساله مبتلا به آنمی سیکل‌سل به علت نفخ و تهوع، سونوگرافی می‌شود. در سونوگرافی، سنگ در کیسه صفرا و نیز پولیپ کوچک کیسه صفرا داشتند. آزمایشات کبدی طبیعی بوده و علائم بیمار با تجویز اُمپرازول برطرف شده است؛ کدام اقدام در مورد وی صحیح است؟

(پرانترنی ـ شهریور ۹۹)

الف) کله‌سیستکتومی ب) تجویز UDCA

ج) سونوگرافی ۶ ماه بعد د) تجویز کلستیرامین

الف ب ج د

سنگ‌های علامت‌دار و کولیک صفراوی

تعریف: سنگ صفراوی علامت‌دار به درد کیسه صفرا در حضور سنگ صفراوی گفته می‌شود. کولیک صفراوی به مجموعه‌ای از علائمی اطلاق می‌گردد که به علت انقباض کیسه صفرا در برابر انسداد خروجی ایجاد می‌شود.

علائم بالینی

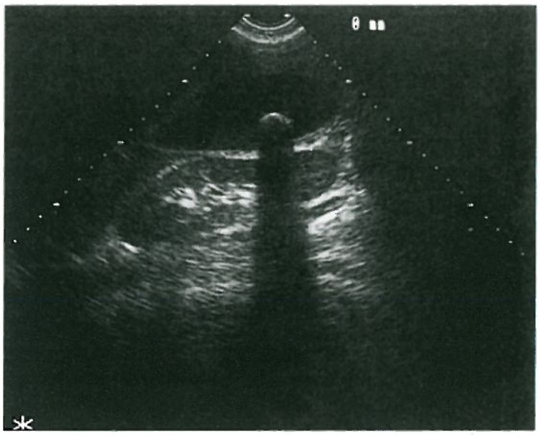
۱- کولیک صفراوی، **درد مداومی** بوده که به صورت **ناگهانی و سریع** در **اپیگاستر** یا **RUQ** ایجاد می‌شود و طی چند دقیقه به حد **Plateau** می‌رسد؛ سپس به تدریج در طی **۳۰ دقیقه تا چند ساعت** از بین می‌رود.

۲- **درد ریفرال** ممکن است در **نوک استخوان اسکاپولا یا شانه راست** وجود داشته باشد.

۳- **تهوع و استفراغ** نیز ممکن است رخ دهد ولی **تب و توده قابل لمس (نشانه‌های کله‌سیستیت حاد) وجود ندارند.**

۴- علائم دیگری مثل **دیس‌پپسی**، **عدم تحمل غذاهای چرب**، **نفخ**، **سوزش سردل و آروغ‌زدن** نیز ممکن است در این بیماران مشاهده شوند ولی اختصاصی نبوده و در بسیاری از بیماری‌های دیگر وجود دارند.

تشخیص رادیوگرافیک: بهترین روش مشاهده سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی شکمی** است. حساسیت و اختصاصی بودن سونوگرافی بیشتر از ۹۰٪ بوده؛ به همین دلیل **اوّلین** تست جهت بررسی سنگ صفراوی، سونوگرافی است **(شکل ۲-۱۰)**.



شکل ۲-۱۰. سونوگرافی کیسه صفرا در بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفرا. به سایه صوتی (Acoustic Shadow) در زیر سنگ توجه کنید.

دقت سونوگرافی شکمی جهت مشاهده **سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (CBD)** به ۲۰٪ کاهش می‌یابد. این نقص سونوگرافی شکمی به کمک **سونوگرافی آندوسکوپی (EUS) و MRCP** برطرف شده است. به عبارت دیگر در صورت شک به سنگ در **مجرای صفراوی مشترک یا کلدوک** می‌توان از **سونوگرافی آندوسکوپی (EUS)** و یا **MRCP** استفاده کرد (با دقت تشخیصی **۹۰ تا ۹۵٪**).

توجه **کله‌سیستوگرافی خوراکی** در ارزیابی سنگ‌های صفراوی به صورت روتین به کار برده نمی‌شود.

درمان

● **جراحی:** درمان انتخابی درد صفراوی راجعه، **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** بوده و جایگزین کله‌سیستکتومی باز شده است **(شکل ۳-۱۰)**. کله‌سیستکتومی باز فقط در بیماران High risk زیر به کار برده می‌شود:

۱- بیماران با سابقه جراحی شکمی و چسبندگی

۲- بیماران چاق

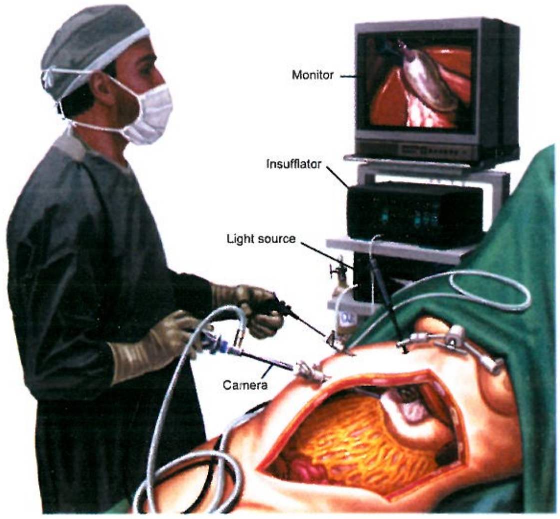
۳- مبتلایان به سیروز

● **درمان سنگ کلدوک:** در صورتی که در همراهی با سنگ کیسه صفرا، سنگ مجرای کلدوک (CBD) هم مورد شک باشد می‌توان همراه با کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، **ERCP قبل یا بعد از عمل** یا **کلانژیوگرافی حین عمل** انجام داد. یافته‌هایی که به نفع وجود سنگ مجرای کلدوک (Choledocholithiasis) هستند، عبارتند از: **یرقان، پانکراتیت، تست‌های کبدی غیرطبیعی و دیلاتاسیون مجرای صفراوی (۱۰۰٪ امتحانی).**

● **درمان دارویی:** سنگ کلسترولی کیسه صفرا را می‌توان با داروهای **اُرسودزوکسی کولیک (UDCA)** یا **کنودزوکسی کولیک خوراکی** حل کرد و در بعضی از بیماران مؤثر است ولی این درمان کُند و پرهزینه بوده و لازم است بیمار تا آخر عمر از آن استفاده کند. لذا زیاد از این روش استفاده نمی‌شود و درمان انتخابی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک است.

مثال **خانم ۳۳ ساله با درد اپی‌گاستر مراجعه کرده است. درد بیمار به صورت ناگهانی پس از صرف غذا شروع شده و ظرف چند دقیقه شدت پیدا کرد تا اینکه بیمار را به اورژانس بیمارستان آوردند و به دنبال درمان حمایتی پس از یک ساعت بهبود یافت. بیمار همراه با درد چند نوبت استفراغ داشته است. کدامیک از تشخیص‌های زیر در این بیمار محتمل‌تر است؟**

(پرانترنی میان‌دوره ـ آذر ۱۴۰۱)



شکل ۳-۱۰. کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

الف) بیلیاری کولیک　　ب) رنال کولیک

ج) پرفوراسیون احشای توخالی　　د) سندرم حاد کرونری

الف ب ج د

مثال خانمی ۴۰ ساله به علت درد شدید اپیگاستر که از حدود ۲ ساعت قبل شروع شده، مراجعه نموده است. درد بیمار مداوم، بوده و به جایی انتشار ندارد. در معاینه، اسکلرا ایکتریک است. اُرگانومگالی و توده شکمی به دست نخورد. در آزمایشات:

AST= 150, ALT= 200, Alb= 5, ALP= 1500

PT= 13 (کنترل PT= 11), B: (Total= 12, Direct= 11)

اوّلین اقدام چیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) CT-Scan شکم

ب) سونوگرافی شکم

ج) آندوسکوپی فوقانی

د) درخواست AMA (آنتی‌میتوکندریال آنتی‌بادی)

الف ب ج د

مثال خانم ۳۵ ساله بدون بیماری زمینه‌ای با درد شدید در ناحیه RUQ به اورژانس مراجعه می‌کند. درد وی از ۲ ساعت قبل شروع شده و با تزریق مخدر وریدی کاهش یافته است. در سونوگرافی، سنگ‌های متعدد ۵ میلی‌متری در کیسه صفرا دیده شد و مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی نرمال است. چه اقدام درمانی را توصیه می‌کنید؟

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

الف) Open Cholecystectomy

ب) Laparascopic Cholecystectomy

ج) ERCP

د) تجویز داروی Ursodeoxycholic Acid

الف ب ج د

کله‌سیستیت حاد

▣ **تعریف:** به **دیستانسیون، ادم، ایسکمی، التهاب و عفونت ثانویه کیسه صفرا** متعاقب **انسداد مجرای سیستیک** به وسیله **سنگ** یا به طور کمتر شایع **کانسر** یا **لجن صفراوی (Sludge)**، کله‌سیستیت حاد گفته می‌شود.

▣ **علائم بالینی:** علامت Hallmark کله‌سیستیت حاد، **درد حاد و ناگهانی قسمت فوقانی شکم** بوده که به مدت **چند ساعت** ادامه می‌یابد. درد به تدریج شدیدتر شده و معمولاً در **اپیگاستر و هیپوکندر راست** لوکالیزه می‌شود و همچنین موجب درد ارجاعی (ریفرال) به **کمر، اسکاپولا و شانه راست** می‌گردد. **تهوع، استفراغ و تب Low-grade** شایع هستند.

نکته برخلاف درد صفراوی، درد کله‌سیستیت حاد **خودبه‌خود کاهش نمی‌یابد.**

▣ **معاینه فیزیکی:** در معاینه فیزیکی این بیماران یافته‌های زیر وجود دارند:

۱- قطع تنفس در هنگام لمس RUQ (نشانه مورفی)

۲- تب

۳- با شیوع کمتر زردی خفیف یا کیسه صفراوی قابل لمس

▣ **تشخیص**

● **سونوگرافی:** مانند درد صفراوی، **سونوگرافی شکمی** اوّلین اقدام تشخیصی انتخابی است. یافته‌هایی که در سونوگرافی به نفع کله‌سیستیت حاد هستند، عبارتند از:

۱- وجود سنگ صفراوی

۲- تجمع مایع در اطراف کیسه صفرا

۳- ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا (شکل ۴-۱۰)

۴- تندرنس لوکالیزه روی کیسه صفرا (نشانه مورفی سونوگرافیک)

● **اسکن DISIDA یا اسکن HIDA:** اسکن DISIDA یا اسکن HIDA هم برای تشخیص **کله‌سیستیت حاد** دقیق هستند. اگر کیسه صفرا با ماده رادیوایزوتوپ **پُر** شود، کله‌سیستیت حاد **غیرمحتمل** است، ولی اگر کیسه صفرا **مشاهده نشود** و ماده حاجب وارد **مجاری صفراوی و دئودنوم** شود کله‌سیستیت حاد به شدت مطرح می‌شود (**شکل ۵-۱۰**).

▣ **درمان:** از آنجایی که احتمال **عود** کله‌سیستیت حاد زیاد است، اکثر بیماران نیاز به **کله‌سیستکتومی** دارند که اغلب در **۲۴ تا ۴۸ ساعت اوّل بعد از مراجعه** و با شیوع کمتر **۴ تا ۸ هفته بعد از حمله حاد** انجام می‌شود.

۱- در بیمارانی که قادر به تحمل جراحی نیستند باید **کله‌سیستوستومی** انجام شود.

۲- اگر بیمار **تب** یا **لکوسیتوز** داشته باشد، تجویز **آنتی‌بیوتیک** اندیکاسیون دارد.

۳- **درمان انتظاری (Expectant management)** برای بیماران زیر:

الف) بیماران بدون عارضه (Uncomplicated)

ب) افرادی که کاندید خوبی برای جراحی نیستند.

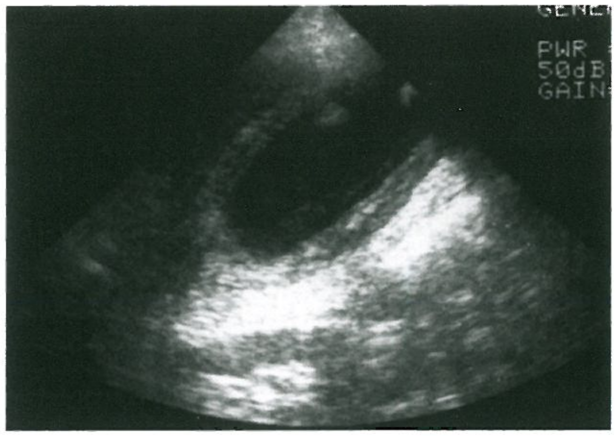
ج) اگر تشخیص واضح و قطعی نباشد.

▣ **عوارض**

۱- **کله‌سیستیت آمفیزماتو:** این عارضه در مبتلایان به **دیابت، سالخوردگان و افراد دچار سرکوب ایمنی** رخ می‌دهد.

۲- آمپیم

۳- گانگرن



شکل ۴-۱۰. ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا در کله‌سیستیت حاد

۴- پرفوراسیون کیسه صفرا: پرفوراسیون ممکن است به داخل **پریتوئن** باز شود و یا از طریق **فیستول کیسه صفرا - روده** به داخل روده باز شده و موجب انسداد روده ناشی از سنگ شود (**ایلئوس سنگ صفراوی**).

۵- سندرم Mirrizi: اگر سنگی که در مجاری سیستیک در محل گردن کیسه صفرا گیر کرده است به مجاری کبدی مشترک فشار وارد کند، زردی شدیدی ایجاد می‌شود که به آن سندرم Mirrizi گفته می‌شود.

مثال **در بیماری که به علت مسائل کلیوی سونوگرافی شده است، سنگ کیسه صفرا گزارش شده است. در کدام مورد توصیه به جراحی کیسه صفرا می‌نمائید؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران - مرداد ۹۴)*

الف) تعداد سنگ بالای ۳ عدد

ب) سن بیمار بالای ۶۰ سال

ج) اندازه سنگ بالای ۱۵ میلی‌متر

د) سابقه یک حمله کله‌سیستیت حاد در سال قبل

الف ب ج د

کله‌سیستیت بدون سنگ

تعریف: کله‌سیستیت بدون سنگ یک **وضعیت التهابی حاد** در بیماران بدون سنگ صفراوی است.

اپیدمیولوژی: کله‌سیستیت بدون سنگ، ۵٪ موارد کله‌سیستیت حاد را شامل می‌شود. این اختلال در بیمارانی که به شدت **بدحال** هستند به خصوص اگر احتیاج به **TPN** یا **تزریق خون** داشته باشند به وجود می‌آید.

ریسک فاکتورها: این بیماری با تریاد **گرسنگی طولانی مدت، بی‌حرکتی و ناپایداری همودینامیک** در ارتباط بوده و به ویژه در بیماران بدحالی که **TPN** یا **تزریق خون** داشته‌اند، رخ می‌دهد.

اتیولوژی: **ایسکمی کیسه صفرا** و **لجن صفراوی (Sludge)** در ایجاد کله‌سیستیت بدون سنگ نقش مهمی دارند. در مبتلایان به **ایدز** نیز در اثر عفونت با **CMV** یا **کریپتوسپوریدیوم**، کله‌سیستیت بدون سنگ ایجاد می‌شود.

علائم بالینی: **درد شکمی، تب و لکوسیتوز** در بیماران با تریاد فوق به نفع کله‌سیستیت بدون سنگ است.

یافته‌های تصویربرداری: در سونوگرافی این بیماران موارد زیر مشاهده می‌شود: **۱- فقدان سنگ صفراوی، ۲- ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا،**



شکل ۵-۱۰. اسکن HIDA در تشخیص کله‌سیستیت حاد. همانگونه که ملاحظه می‌کنید کیسه صفرا مشاهده نمی‌شود ولی ماده حاجب وارد مجاری صفراوی گردیده است.

۳- مثبت بودن نشانه مورفی. مانند کله‌سیستیت حاد در HIDA-Scan، **کیسه صفرا دیده نمی‌شود.**

درمان: **آنتی‌بیوتیک و کله‌سیستکتومی** درمان اصلی این بیماران می‌باشند. اگر بیمار به شدت **بدحال** باشد، می‌توان جهت رفع انسداد، کیسه صفرا را از راه پوست درناژ نمود (**کله‌سیستوستومی**) تا بیمار آماده جراحی شود. اگر بیمار کاندید کله‌سیستکتومی نباشد، در برخی از مراکز به روش آندوسکوپیک یک استنت فلزی بین دئودنوم یا معده و کیسه صفرا کارگذاری می‌شود. به کمک این استنت محتویات کیسه صفرا به داخل معده یا دئودنوم تخلیه می‌شود.

مثال **آقای ۷۰ ساله به دلیل سکته مغزی و نارسایی قلبی در ICU بستری است. در سیر بستری دچار تب و لکوسیتوز می‌شود. CXR بیمار طبیعی است. کشت خون و کشت ادرار بیمار منفی است. در سونوگرافی کیسه صفرا متسع با مایع اطراف آن رؤیت می‌شود، ولی شواهدی از سنگ کیسه صفرا وجود ندارد. بیمار هوشیار نیست و معاینه وی قابل اعتماد نمی‌باشد، اقدام بعدی شما کدام است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) کله‌سیستوستومی از راه پوست

ب) ERCP

ج) کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

د) کله‌سیستکتومی لاپاراتومی

الف ب ج د

کله‌سیستیت مزمن

تعریف: یک اصلاح پاتولوژیک بوده که جهت توصیف **انفیلتراسیون سلولی التهابی مزمن کیسه صفرا** به کار می‌رود.

پاتوژنز: حملات مکرر انسداد خفیف کیسه صفرا در طی روزها یا سال‌ها موجب آسیب و التهاب مخاطی می‌شود.

اتیولوژی: در اکثر موارد عامل آن **سنگ‌های صفراوی** هستند ولی در ۱۲٪ موارد، سنگ قابل مشاهده‌ای وجود ندارد.

علائم بالینی: علائم **کولیک صفراوی بدون ویژگی‌های بالینی کله‌سیستیت حاد** مشخصه کله‌سیستیت مزمن است.

تشخیص: بهترین تست اوّلیه، **سونوگرافی شکمی** است. اگر سنگ در سونوگرافی شکمی دیده نشد از **EUS** برای مشاهده **میکرولیتیاز (سنگ‌های مساوی یا کمتر از ۳ میلی‌متر)** استفاده می‌شود.

درمان: درمان انتخابی، **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** بوده ولی در ۵٪ موارد مجبور به انجام کله‌سیستکتومی باز می‌شویم.

پولیپ‌های کیسه صفرا

تعریف: پولیپ‌های کیسه صفرا از رشد خارجی مخاط کیسه صفرا به وجود می‌آیند. اکثر این پولیپ‌ها، **نئوپلاستیک نبوده** ولی **هیپرپلاستیک** یا حاوی **رسوبات چربی (کلسترولوزیس)** هستند.

اپیدمیولوژی: در ۵٪ افراد طبیعی در **سونوگرافی** مشاهده می‌شوند.

درمان

۱- پولیپ‌های **کوچکتر از یک سانتی‌متر** را باید با **سونوگرافی سریال** پیگیری کرد.

۲- در صورت وجود ریسک فاکتورهای بدخیمی زیر، **کله‌سیستکتومی** اندیکاسیون دارد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

الف) سن بیشتر از ۶۰ سال

ب) اندازه بیشتر از یک سانتی‌متر

ج) وجود سنگ صفراوی

د) افزایش اندازه پولیپ در تصویربرداری‌های سریال

توجه در صورت وجود یک یا چند مورد از موارد فوق بیمار باید **کله‌سیستکتومی** انجام شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال **در بیماری ۴۸ ساله که به دلیل نفخ شکم و درد اپیگاستر تحت سونوگرافی قرار گرفته است، یک پولیپ ۱۴ میلی‌متری در کیسه صفرا گزارش شده است. بیمار سابقه پانکراتیت و کلانژیت نداشته است. بهترین اقدام کدام است؟**
(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

الف) تکرار سونوگرافی ۳ ماه بعد
ب) درمان دارویی با امپرازول
ج) کوله‌سیستکتومی
د) انجام MRCP

الف ب ج د

مثال **خانم ۶۵ ساله بدون علامت گوارشی، جهت بررسی مسائل زنانگی، سونوگرافی شده است. به‌طور اتفاقی یک پولیپ به قطر ۵ میلی‌متر در جدار کیسه صفرا گزارش شده است. جدار کیسه صفرا سالم می‌باشد. اقدام مناسب برای بیمار کدام است؟**
(دستیاری - مرداد ۹۹)

الف) نیاز به اقدام خاصی ندارد.
ب) انجام CT-Scan شکم
ج) سونوگرافی کنترل هر ۶ تا ۱۲ ماه
د) کله‌سیستکتومی الکتیو

الف ب ج د

کارسینوم کیسه صفرا

اپیدمیولوژی: کارسینوم کیسه صفرا تقریباً غیرشایع بوده ولی مرگ‌ومیر بالایی دارد.

ریسک فاکتورها: ریسک فاکتورهای کارسینوم کیسه صفرا، عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- پولیپ کیسه صفرا
۲- کیسه صفرای کلسیفیه (Porcelain)
۳- کیست کلدوک
۴- سنگ‌های صفراوی
۵- آنومالی در محل اتصال صفراوی - پانکراسی[1]

علائم بالینی: علائم بالینی به ویژه اگر تومور کوچک باشد شبیه به **کله‌سیستیت حاد یا مزمن** است. کارسینوم کیسه صفرا اغلب یک بیماری پیشرفته و منتشر بوده که با **کاهش وزن، زردی، خارش و توده بزرگ RUQ** تظاهر می‌یابد.

درمان: تومورهای مراحل اوّلیه را می‌توان با جراحی درمان کرد ولی اغلب این تومورها در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند و قابل درمان نیستند.

دیس‌کینزی کیسه صفرا

تعریف: یک بیماری ناشی از **تحریک یا انقباض غیرطبیعی کیسه صفرا** در فقدان سنگ‌های صفراوی است که موجب علائم بالینی کولیک صفراوی می‌شود.

تشخیص

۱- تست‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری معمولاً **طبیعی** هستند.
۲- اسکن HIDA ممکن است **کاهش ترشح کیسه صفرا** را نشان دهد.
۳- با تجویز کله‌سیستوکینین (CCK)، **درد** ایجاد می‌شود.
۴- کله‌سیستکتومی، به طور شایع **کله‌سیستیت بدون سنگ** را نشان می‌دهد.

سنگ کلدوک

اتیولوژی: اکثر سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (کلدوکولیتیازیس) از **کیسه صفرا** منشاء می‌گیرند. ۱۵٪ از افرادی که سنگ صفراوی دارند، به سنگ کلدوک مبتلا می‌شوند **(شکل ۶-۱۰)**.

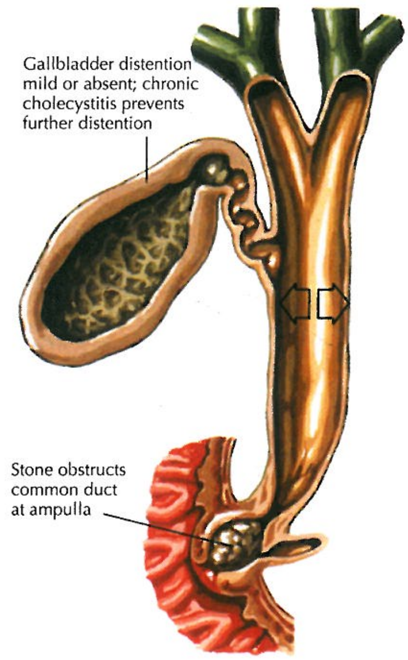
تظاهرات بالینی: سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (CBD) در ۴۰-۳۰٪ موارد، **بی‌علامت** هستند و یا ممکن است موجب **کولیک صفراوی و زردی** شوند. دو عارضه اصلی آن عبارتند از: **کلانژیت حاد و پانکراتیت حاد**

تشخیص: تشخیص براساس **تست‌های عملکردی کبد** و **تصویربرداری شکمی** است.

۱- اوّلین روش انتخابی تصویربرداری، **سونوگرافی شکمی** است.
۲- **EUS** و **MRCP** برای تشخیص جایگزین ERCP شده‌اند و ERCP فقط جهت مداخلات درمانی به کار برده می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال **خانم ۳۶ ساله با درد ناگهانی ناحیه فوقانی شکم به همراه تهوع و استفراغ بستری می‌شود. در طی سونوگرافی، کیسه صفرا حاوی اسلاج فراوان و CBD در حد ۷ میلی‌متر گزارش شده است. یافته‌های آزمایشگاهی به شرح زیر است:**
AST:400, ALT:500, ALK-P:450, Amylas:900
Bili total:6, Bili D:4
روز سوّم بستری حال عمومی خوب و درد و تهوع بهبودی دارد. اقدام مناسب بعدی کدام است؟
(پرانترنی - شهریور ۹۹)

1- Anomalous Pancreaticobiliary Junction



شکل ۶-۱۰. سنگ در مجرای صفراوی مشترک (CBD) می‌تواند موجب کلانژیت حاد شود.

الف) مشاوره جراحی جهت کله‌سیستکتومی

ب) MRCP

ج) آندوسکوپی فوقانی

د) CT-Scan شکم و لگن

الف **ب** ج د

کلانژیت چرکی حاد

▣ **تعریف:** یک عفونت و التهاب تهدید کننده زندگی مجاری صفراوی است که به علت سنگ کلدوک ایجاد می‌شود.

▣ **علائم بالینی:** کلانژیت چرکی حاد با تریاد شارکو تظاهر می‌یابد. این تریاد شامل: **۱- درد شکم، ۲- زردی و ۳- تب** می‌باشد. در **افراد سالخورده** یا مبتلایان به **سرکوب ایمنی** ممکن است علائم بالینی وجود نداشته باشند.

! توجه کلانژیت ممکن است خفیف، متوسط یا شدید باشد و در موارد شدید می‌تواند سریعاً موجب سپسیس، شوک و مرگ شود.

▣ **تشخیص:** تشخیص کلانژیت براساس موارد زیر صورت می‌گیرد:

۱- علائم بالینی

۲- یافته‌های آزمایشگاهی: تست‌های غیرطبیعی عملکرد کبد و لکوسیتوز

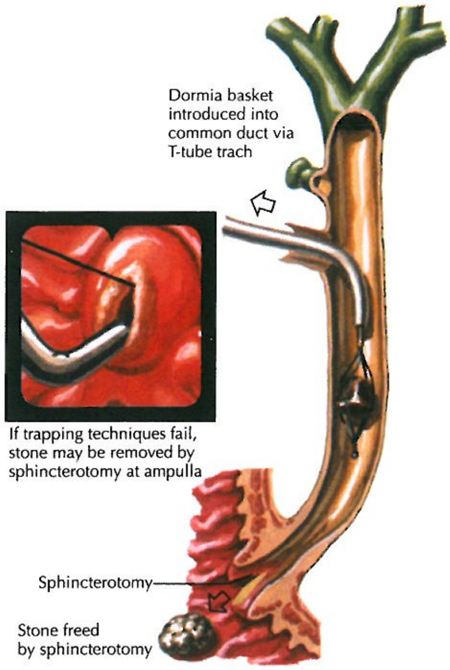
۳- یافته‌های تصویربرداری و آندوسکوپیک: مشاهده سنگ در مجرای صفراوی مشترک (CBD)

▣ **درمان**

۱- تجویز **آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف**

۲- خارج نمودن سریع سنگ‌ها ترجیحاً با **ERCP** و **اسفنکتروتومی آندوسکوپیک (شکل ۷-۱۰)**

۳- بعد از Stable شدن بیمار، **کله‌سیستکتومی** انجام می‌شود.



شکل ۷-۱۰. اسفنکتروتومی آندوسکوپیک جهت خارج‌کردن سنگ

مثال **بیمار خانم ۶۰ ساله با درد شدید ناحیه RUQ به همراه تب و لرز و زردی از دو روز گذشته مراجعه می‌کند. سابقه سنگ کیسه صفرا را از ۳ سال پیش می‌دهد. در آزمایشات انجام شده:**

WBC=18000, Hb=14.5, PLT=350000

Bilirubin Total=9.7, Bilirubin Direct=8.5

ALT=90, AST=85, Alk-P=1100, Serum Amylase=200

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) کله‌سیستیت حاد ب) کلانژیت حاد

ج) پانکراتیت حاد د) هپاتیت حاد

الف **ب** ج د

مثال **بیماری با تب، لرز، ایکتر و حال عمومی بد مراجعه نموده است. درد در RUQ می‌باشد. در سونوگرافی سنگ‌های متعدد در کیسه صفرا دیده می‌شود و مجرای صفراوی متسع است. ALT=84، AST=55، Dir Bil=5.2، WBC=18000. کدام اقدام زیر را برای بیمار مناسب می‌دانید؟**

(امتحان پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)

الف) کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

ب) اسفنکروتومی و رفع انسداد و در مرحله بعدی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

ج) تجویز آنتی‌بیوتیک و بعد از بهبود، ترخیص بیمار

د) انجام CT-Scan شکم

الف **ب** ج د

پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی

▣ **اتیولوژی:** دو علت اصلی پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی، عبارتند از:

۱- سنگ کلدوک (۳۰٪ موارد)

۲- کله‌سیستیت حاد (۱۵٪ موارد)

▣ **مکانیسم:** مکانیسم ایجاد این بیماری ۲ مورد زیر است:

۱- پس زدن صفرا به مجرای پانکراسی

۲- انسداد آمپول به علت سنگ یا ادم

▣ **تشخیص:** تصویربرداری از مجاری صفراوی با **سونوگرافی شکمی**، **MRCP** یا **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** برای مشاهده کلدوکولیتیازیس باید انجام شود.

! توجه تست‌های آزمایشگاهی به تنهایی گمراه‌کننده است، چرا که ادم سر پانکراس در پانکراتیت موجب کلستاز می‌شود.

▣ **درمان:** پس از تائید تشخیص کلدوکولیتیازیس، **ERCP و اسفنکتروتومی** باید انجام شود. پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی در **۲۵٪** بیماران مجدداً عود می‌کند. زمانی که حمله پانکراتیت از نظر بالینی بهبود یافت، **کله‌سیستکتومی** باید صورت گیرد.

نئوپلاسم‌های صفراوی

کلانژیوکارسینوم و کارسینوم آمپول واتر دو سرطان ناشایع دستگاه صفراوی هستند.

▣ **کلانژیوکارسینوم:** در مردان سالخورده شایع‌تر بوده و اغلب در **مردان ۵۰ تا ۷۰ ساله** ایجاد می‌شود.

● **ریسک فاکتورها:** ریسک فاکتورهای آن عبارتند از: کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)، کیست کلدوک، کولیت اولسرو مزمن، کرم‌های کبدی و کلانژیت راجعه چرکی (Oriental Cholangiohepatitis)

● **انواع:** ۲۵٪ از موارد کلانژیوکارسینوم، **داخل کبدی** و ۷۵٪ موارد، **خارج کبدی** است.

● **تظاهرات بالینی:** بیماران با این کانسرها با **زردی بدون درد با عدم بهبودی** تظاهر می‌یابند، اگر چه ممکن است **انسداد صفراوی متناوب** و **خون مخفی در مدفوع** نیز پیدا کنند.

● **درمان:** در تعداد کمی از مبتلایان به کلانژیوکارسینوم، **درمان جراحی** امکان‌پذیر است. در تومورهای غیرقابل جراحی، **درمان تسکینی** اندیکاسیون دارد. اخیراً از **پیوند کبد** در برخی از تومورهای لوکالیزه و غیرقابل رزکسیون استفاده می‌شود.

● **تومور کلاتسکین (Klatskin Tumor):** به کلانژیوکارسینوم در محل دو شاخه‌شدن مجرای صفراوی خارج کبدی تومور Klatskin گفته می‌شود.

مثال **مرد ۶۰ ساله‌ای با شکایت از زردی مراجعه نموده است. آزمایشات انجام شده به شرح زیر است:**

Bil Total= 12mg/dl, Bil Direct= 8mg/dl

AST= 50u/I, ALT= 55u/l, Alk-phos= 1200u/l

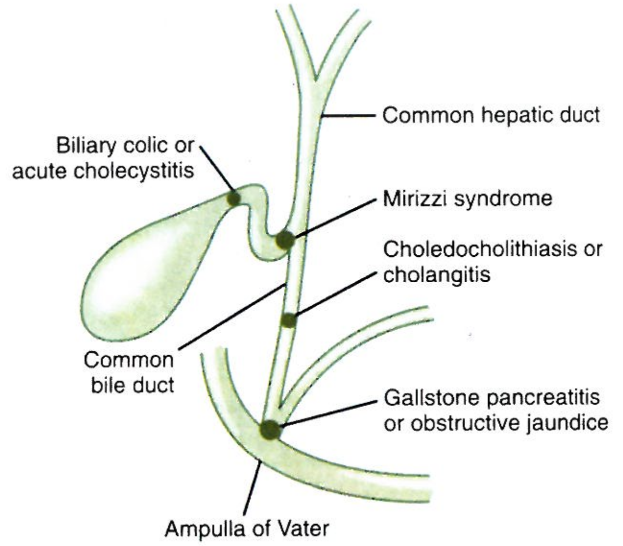
در سونوگرافی فقط مجرای صفراوی داخل کبدی دیلاته هستند و CBD دیلاته نیست. کیسه صفراوی اندازه نرمال دارد. کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) Klatskin Tumor　　ب) Pancreatic Cancer

ج) Choledocholithiasis　　د) Cancer of Ampula of Vater

الف ب ج د



شکل ۸-۱۰. تظاهرات بالینی سنگ‌های صفراوی علامت‌دار

کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)

▣ **تعریف:** یک بیماری **ایدیوپاتیک**، **غیربدخیم** و **غیرباکتریال** است که موجب **فیبروز التهابی مزمن و انسداد در مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** می‌شود.

▣ **اپیدمیولوژی**

۱- در **مردان جوان** بیشتر رخ می‌دهد، به طوری که بیماران سنی **کمتر از ۴۵ سال** دارند.

۲- اکثراً با **کولیت اولسرو** همراه است، به طوری که ۷۰٪ این بیماران **کولیت اولسرو** دارند (**۱۰۰٪ امتحانی**).

▣ **تظاهرات بالینی:** طیف علائم بالینی در کلانژیت اسکلروزان اوّلیه گسترده است. ممکن است **بی‌علامت** باشد و فقط **آنزیم‌های غیرطبیعی** داشته باشند (**به طور تیپیک آلکالن فسفاتاز**) و یا دچار **دوره‌های راجعه تب، لرز، درد شکمی و یرقان** شوند.

▣ **تشخیص:** کلانژیت اسکلروزان اوّلیه با **MRCP** یا **ERCP** تشخیص داده می‌شود. در این روش‌ها، **نمای دانه تسبیحی (Beading) در مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** مشاهده می‌شود.

▣ **درمان:** درمان اختصاصی برای کلانژیت اسکلروزان وجود ندارد. با این وجود روش‌های درمان کلانژیت اسکلروزان اوّلیه به قرار زیر می‌باشد:

۱- **اُرسودزوکسی کولیک اسید و متوترکسات** در برخی مراکز به کار برده می‌شود.

۲- **آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک** جهت پیشگیری از عود **کلانژیت باکتریال**

۳- درمان **خارش**

۴- تجویز **ویتامین‌های محلول در چربی**

۵- دیلاتاسیون آندوسکوپیک **تنگی اصلی** مجاری صفراوی در هنگام **ERCP**

▣ **پیش‌آگهی:** بیشتر مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اوّلیه پیشرفته در نهایت به **بیماری کبدی End stage** دچار می‌شوند؛ لذا در مبتلایان به نوع پیشرفته، **پیوند کبد** باید در نظر گرفته شود.

▣ **پیگیری:** $\frac{1}{3}$ مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اوّلیه دچار **کلانژیوکارسینوم** می‌شوند، لذا باید با **معاینه بالینی**، **تست‌های آزمایشگاهی (تست‌های عملکرد کبد و مارکرهای کانسر مثل CA19-9) و رادیولوژی** پیگیری شوند.

مثال در آزمایشات سالانه مرد ۵۲ ساله‌ای، افزایش آلکالن فسفاتاز به میزان ۳ برابر طبیعی دیده می‌شود. در بررسی آزمایشگاهی، سطح IgG4 طبیعی و در MRCP، نمای تنگی و اتساع متعدد مجاری صفراوی به شکل دانه تسبیح (Beading) مشاهده می‌گردد؛ مناسبترین اقدام تشخیصی کدام است؟
(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)

الف) PET-Scan ب) کولونوسکوپی
ج) بیوپسی کبد د) اسکن HIDA

الف ب ج د

مثال آقای ۳۰ ساله با سابقه کولیت اولسرو با خارش ژنرالیزه مراجعه نموده است. در بررسی‌های انجام شده:

AST: 50 (NL: up to 35), ALT: 60 (NL: up to 40)

Alk-p: 720 (NL: up to 300)

γ GT: 140 (up to 60), Bili: Normal

سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی است. اقدام تشخیصی مناسب بعدی کدام است؟
(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)

الف) CT-Scan ب) سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)
ج) ERCP د) بیوپسی کبد

الف ب ج د

تنگی‌های صفراوی (Stricuture)

تنگی‌های خوش‌خیم صفراوی غالباً به علت صدمات ناشی از **جراحی یا پانکراتیت مزمن** هستند. تنگی‌های صفراوی که متعاقب **جراحی** ایجاد شده باشند ممکن است روزها تا سال‌ها بعد از عمل، علامت‌دار شوند. تمامی کسانی که دارای **سابقه جراحی در RUQ یا پانکراتیت مزمن** هستند و به طور مداوم دارای **سطوح بالای آلکالن فسفاتاز سرمی و گاما گلوتامیل ترانسفراز** می‌باشند، باید از نظر تنگی‌های صفراوی مورد شک قرار گیرند. برای درمان تنگی‌های صفراوی از **دیلاتاسیون آندوسکوپیک** یا **ترمیم جراحی** استفاده می‌شود.

سایر علل انسداد صفراوی

▣ **اختلالات ساختمانی (Structural):** این موارد عبارتند از:

۱- کیست‌های کلدوک

۲- بیماری کارولی: دیلاتاسیون سگمنتال مجاری صفراوی داخل کبدی

۳- دیورتیکول دئودنوم

توجه اکثر این بیماران به علت توقف صفرا به **سنگ کلدوک ثانویه** مبتلا می‌گردند.

▣ **هموبیلی:** به علت **آسیب به کبد (تروما)، نئوپلاسم** یا **آنوریسم شریان کبدی** رخ می‌دهد. در این اختلال، لخته خون موجب انسداد متناوب مجرای صفراوی می‌شود.

▣ **عفونت‌های انگلی:** انگل‌های صفراوی زیر می‌توانند موجب انسداد صفراوی شوند:

۱- آسکاریس لومبرکوئیدس

۲- کلونورکیس سیننسیس

۳- فاسیولا هپاتیکا: مهم‌ترین علت تنگی صفراوی و کلانژیت ناشی از بیماری‌های انگلی است.

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- ریسک فاکتورهای دارویی سنگ کیسه صفرا عبارتند از: **OCP، سفتریاکسون، اکتروتاید، دیورتیک تیازیدی**

۲- اندیکاسیون‌های کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک در بیماران مبتلا به سنگ صفراوی بی‌علامت عبارتند از: **دیابت، کیسه صفرای کلسیفیه (Porcelain)، همراهی با پولیپ‌های بزرگ کیسه صفرا، سنگ‌های بزرگتر از ۳ cm، مبتلایان به آنمی سیکل سل، کودکان و بومیان آمریکایی**

۳- بهترین روش مشاهده سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی** است، به همین علت اوّلین تست جهت بررسی سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی** است. دقت سونوگرافی شکمی جهت مشاهده سنگ‌های مجاری صفراوی مشترک (CBD) کم است، لذا جهت مشاهده سنگ در مجرای صفراوی مشترک یا کلدوک می‌توان از **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** و یا **MRCP** استفاده کرد.

۴- درمان انتخابی دردهای صفراوی راجعه ناشی از سنگ صفراوی، **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** است.

۵- درد حاد و ناگهانی قسمت فوقانی شکم که به مدت چند ساعت ادامه می‌یابد، علامت Hallmark کله‌سیستیت حاد است. **سونوگرافی شکمی** اوّلین روش تشخیصی انتخابی است. مبتلایان به کله‌سیستیت حاد باید در طی **۲۴ تا ۴۸ ساعت اوّل** بعد از مراجعه **کله‌سیستکتومی** شوند.

۶- کله‌سیستیت بدون سنگ در **بیماران بدحال** به خصوص افرادی که تحت **TPN** یا **تزریق خون** می‌باشند، رخ می‌دهد. **درد شکمی، تب و لکوسیتوز** در بیماران با **گرسنگی طولانی مدت، بی‌حرکتی و ناپایداری همودینامیک** به نفع این تشخیص می‌باشد. **آنتی‌بیوتیک و کله‌سیستکتومی** درمان اصلی این بیماران می‌باشند. اگر بیمار به شدت بدحال باشد می‌توان از **کله‌سیستوستومی** استفاده نمود.

۷- درمان **پولیپ‌های کیسه صفرا** به قرار زیر است:

الف) اگر پولیپ **کوچکتر از ۱cm** باشد: **پیگیری**

ب) در صورت وجود هریک از ریسک فاکتورهای بدخیمی زیر، **کله‌سیستکتومی** اندیکاسیون دارد: **اندازه پولیپ بیشتر از ۱cm، وجود سنگ‌های صفراوی همراه، سن بیشتر از ۶۰ سال، افزایش اندازه پولیپ در تصویربرداری‌های سریال**

۸- برای تشخیص **سنگ کلدوک** از **EUS** یا **MRCP** استفاده می‌شود.

۹- کلانژیت چرکی حاد با تریاد **درد شکم، زردی و تب** تظاهر می‌یابد. درمان این عارضه عبارت است از: **الف)** تجویز آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، **ب)** خارج نمودن سریع سنگ‌ها ترجیحاً با ERCP و اسفنکتروتومی آندوسکوپیک، **ج)** کله‌سیستکتومی بعد از Stable شدن بیمار.

۱۰- کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC) اکثراً با **کولیت اولسرو** همراه است. کلانژیت اسکلروزان اوّلیه با **MRCP** یا **ERCP** تشخیص داده می‌شود. در این روش‌ها **نمای دانه تسبیحی (Beading)** در **مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** مشاهده می‌شود.

PLUS نکات مهم

Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- دو نوع اصلی سنگ‌های کیسه صفرا عبارتند از:

الف) سنگ‌های کلسترولی (۸۰٪ سنگ‌ها در کشورهای غربی)

ب) سنگ‌های پیگمانته (در کشورهای آسیایی شایعتر هستند)

۲- ریسک فاکتورهای **سنگ‌های کلسترولی کیسه صفرا**، عبارتند از: **افزایش سن، هورمون‌های جنسی زنانه، جنس مؤنث، OCP، حاملگی، چاقی و مقاومت به انسولین، کاهش سریع وزن، استاز کیسه صفرا، سندرم‌های دیس‌لیپیدمی و بیماری‌های ارثی متابولیسم اسید صفراوی**

۳- ریسک فاکتورهای **سنگ‌های پیگمانته کیسه صفرا**، عبارتند از: **همولیز مزمن (آنمی سیکل سل و اسفروسیتوز ارثی)، عفونت‌های صفراوی، بیماری‌های ایلئوم (بیماری کرون)، برداشتن ایلئوم، فیبروز کیستیک به‌همراه نارسایی پانکراس**

۴- اکثر سنگ‌های کلسترولی، **رادیولوسنت** هستند.

۵- کله‌سیستیت تقریباً همیشه با **سنگ صفراوی** همراهی دارد، اگرچه در **۱۰٪** موارد در غیاب سنگ صفراوی رخ می‌دهد.

۶- کله‌سیستیت حاد سنگ‌دار شایعترین علت **کله‌سیستکتومی اورژانسی** است.

۷- شایعترین ریسک فاکتورهای **کله‌سیستیت بدون سنگ** عبارتند از:

الف) جراحی‌های بزرگ غیر صفراوی

ب) ترومای شدید مانند تصادف با وسایل نقلیه موتوری

ج) سوختگی‌های شدید

د) سپسیس

۸- کلانژیت حاد متعاقب هر ضایعه‌ای که موجب انسداد در جریان صفرا شود، ایجاد می‌گردد؛ شایعترین علت آن **سنگ کلدوک (کلدوکولیتیاز)** می‌باشد. باکتری‌هایی که در ایجاد کلانژیت چرکی حاد نقش دارند، عبارتند از: **E-Coli، کلبسیلا، انتروکوک، کلستریدیوم و باکتروئیدها**، کلانژیت حاد باکتریایی با **تب، لرز، درد شکمی و زردی** تظاهر می‌یابد.

۹- آترزی صفراوی علت اصلی **کلستاز نوزادی** است. این بیماری در **دخترها** کمی شایعتر است. این نوزادان با **وزن طبیعی** به دنیا می‌آیند و به‌طور طبیعی هم وزن می‌گیرند. با پیشرفت بیماری، **مدفوع بی‌رنگ و بدون صفرا** می‌شود (یافته کاراکتریستیک). روش تشخیص آن **بیوپسی کبدی** بوده و درمان آن **پیوند کبد** است. بدون درمان جراحی، **مرگ** در عرض **۲ سال اوّل زندگی** رخ می‌دهد.

۱۰- نکات مهم **کلانژیت صفراوی اوّلیه (سیروز صفراوی اوّلیه)** به قرار زیر است:

- در **زنان میانسال ۴۰ تا ۵۰ سال** شایعتر است.
- موجب تخریب التهابی غیرچرکی **مجاری صفراوی داخل کبدی با سایز کوچک و متوسط** می‌شود.
- آنتی‌بادی ضدمیتوکندری **(AMA)** مثبت است.
- در لام پاتولوژی **التهاب لنفوپلاسماسیتی** وجود دارد.

۱۱- نکات مهم در **کلانژیت اسکلروزان اوّلیه**، عبارتند از:

- در **مردان** شایعتر بوده و اکثراً با بیماری‌های التهابی روده (به ویژه **کولیت اولسرو**) همراهی دارد.
- در تصویربرداری نمای **Beading** دیده می‌شود.
- موجب فیبروز با نمای **اسکار متحدالمرکز (Concentric)** و **پوست پیازی** می‌شود.

۱۱ روش برخورد با بیماری‌های کبدی

هاریسون ۲۰۲۲

مقدمه

در بیشتر موارد می‌توان به کمک **شرح‌حال دقیق، معاینه فیزیکی و تست‌های آزمایشگاهی اندکی**، بیماری‌های کبدی را تشخیص داد. در گذشته استاندارد طلایی برای ارزیابی بیماری‌های کبد، **بیوپسی کبد** بود؛ ولی امروزه کمتر جهت **تشخیص** به کار برده می‌شود و بیشتر برای **Grading** (فعالیت) **و Staging** (فیبروز) بیماری استفاده می‌شود. امروزه برای ارزیابی **فیبروز کبد** از **روش‌های غیرتهاجمی** استفاده می‌شود و امکان اجتناب از بیوپسی برای این منظور فراهم شده است. شایع‌ترین تست‌های ارزیابی عملکرد کبد، عبارتند از:

۱- سنجش بیلی‌روبین سرم: میزان کنژوگاسیون کبد و قدرت دفعی کبد را مورد بررسی قرار می‌دهد.

۲- آلبومین سرم: قدرت تولید پروتئین توسط کبد را ارزیابی می‌کند.

۳- PT: قدرت تولید پروتئین توسط کبد را بررسی می‌کند.

طبقه‌بندی بیماری‌های کبد

■ **بیماری‌های هپاتوسلولر:** در این گروه آسیب، التهاب و نکروز در سلول‌های کبدی رخ می‌دهد و شامل هپاتیت‌های ویروسی و بیماری کبد الکلی هستند.

■ **بیماری‌های کلستاتیک:** در این گروه توقف جریان صفرا ایجاد شده و شامل سنگ صفراوی، انسداد ناشی از بدخیمی، کلانژیت صفراوی اوّلیه و برخی از بیماری‌های کبد ناشی از دارو می‌باشند.

■ **بیماری‌های Mixed:** هم مشخصات هپاتوسلولر و هم ویژگی‌های کلستاتیک را دارند.

علائم بالینی بیماری‌های کبد

■ **خستگی:** شایع‌ترین و کاراکتریستیک‌ترین علامت بیماری کبد، خستگی است. خستگی در بیماری‌های کبدی به صورت تیپیک بعد از **فعالیت و ورزش** رخ می‌دهد و به ندرت در صبح بعد از استراحت مشاهده می‌شود **(خستگی عصر)**.

■ **تهوع و استفراغ:** تهوع در بیماری **شدید کبدی** مشاهده شده و ممکن است با خستگی همراه باشد. تهوع ممکن است با **بوی غذا** یا **خوردن غذاهای چرب** ایجاد شود.

■ **اسهال:** در بیماری‌های کبد، اسهال شایع نبوده مگر در **ایکتر شدیدی** که بیمار دچار **استئاتوره** شده است.

■ **بی‌اشتهایی:** بی‌اشتهایی و کاهش وزن به صورت شایع در **بیماری‌های حاد کبد** رخ می‌دهند ولی در بیماری‌های مزمن کبد به ندرت مشاهده می‌شوند (به استثنای سیروز).

■ **درد RUQ:** درد یا Discomfort در RUQ (درد کبد) در بسیاری از بیماری‌های کبد وجود داشته و معمولاً با **تندرنس** همراه است. درد به علت **کشیدگی کپسول گلیسون** رخ می‌دهد. درد شدید RUQ در موارد زیر دیده می‌شوند: **۱- بیماری‌های کیسه صفرا، ۲- آبسه کبد، ۳- بیماری Venoocclusive شدید، ۴- به طور نادر در هپاتیت حاد**

■ **خارش:** در بیماری‌های حاد کبد، خارش رخ می‌دهد.

۱- اگر خارش به صورت **زودهنگام** ایجاد شود، نشان‌دهنده **یرقان انسدادی** به علت **انسداد صفراوی یا کلستاز دارویی** است.

۲- اگر خارش **دیرتر** ایجاد شود، نشان‌دهنده **بیماری‌های هپاتوسلولر** مثل **هپاتیت حاد** است.

۳- در هر **بیماری مزمن کبدی** و به طور تیپیک **بیماری‌های کلستاتیک** مثل **سیروز صفراوی و کلانژیت اسکلروزان** خارش رخ می‌دهد. در این موارد **خارش قبل از زردی** ظاهر می‌شود.

۴- خارش در هر بیماری کبدی که موجب **سیروز** می‌شود، وجود دارد.

■ **زردی (یرقان):** علامت Hallmark بیماری‌های کبدی بوده و قابل اعتمادترین مارکر **شدت بیماری** است. قبل از ایجاد زردی در اسکلرا، بیماران از **تیره شدن رنگ ادرار** شکایت دارند. زردی به ندرت در بیلی‌روبین کمتر از **۲/۵ mg/dl** قابل مشاهده است. در کلستاز شدید غالباً **کم رنگ شدن مدفوع و استئاتوره** نیز به وجود می‌آیند.

! توجه زردی بدون تیره شدن ادرار معمولاً حاکی از **هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم (غیرکنژوگه)** است. این نوع هیپربیلی‌روبینمی به صورت تیپیک در **آنمی همولیتیک و اختلال ژنتیکی کنژوگاسیون بیلی‌روبین** دیده می‌شود. **سندرم ژیلبرت** نوع **خوش‌خیم و شایع** این اختلالات بوده و در ۵٪ از افراد جامعه رخ می‌دهد. در سندرم ژیلبرت، زردی بعد از **گرسنگی و استرس** شدیدتر می‌شود. **سندرم کریگلر ـ نجار** نوع شدید و نادر این اختلالات است.

ریسک‌فاکتورهای بیماری‌های کبد

■ **تماس جنسی:** تماس جنسی یک راه شایع برای انتقال **هپاتیت B** و **D** بوده ولی برای هپاتیت C نادر است.

■ **انتقال عمودی از مادر به نوزاد:** انتقال عمودی از مادر به نوزاد (Vertical) هم در **هپاتیت B** و هم در **هپاتیت C** دیده می‌شود ولی در هپاتیت C **نادر** است.

جدول ۱-۱۱. ریسک فاکتورهای ماژور بیماری کبدی

- الکل
- داروها (داروهای گیاهی، قرص جلوگیری از بارداری، داروهای بدون نسخه [Over –the –counter])
- رفتارهای فردی
- فعالیت جنسی
- مسافرت کردن
- مواجهه با افراد مبتلا به زردی یا اشخاص High – risk
- مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی
- عمل جراحی اخیر
- تزریق خون یا فرآورده‌های خون در گذشته یا اخیر
- شغل بیمار
- مواجهه تصادفی با خون یا Needlestick شدن
- سابقه فامیلی بیماری کبدی

۱- انتقال عمودی هپاتیت B را می‌توان به کمک ایمن‌سازی Active و Passive پیشگیری کرد ولی برای انتقال عمودی هپاتیت C راه پیشگیری وجود ندارد.

۲- درمان ضدویروسی در **سه ماهه سوّم حاملگی** برای مادرانی که سطح **HBV DNA** آنها **بیشتر از ۲۰۰/۰۰۰ IU/mL** است، توصیه می‌شود.

۳- انتقال عمودی در موارد زیر بیشتر رخ می‌دهد:

الف) مادرانی که به صورت همزمان **عفونت HIV** دارند.

ب) مادرانی که **لیبر طولانی یا سخت، RROM و یا مانیتورینگ داخلی جنین** دارند.

ج) مادرانی که **لود ویروسی** بالا دارند.

▣ مصرف مواد مخدر تزریقی: مصرف مواد مخدر تزریقی حتی در گذشته دور در انتقال هپاتیت B و C بسیار مهم است.

نکته شایع‌ترین ریسک فاکتور هپاتیت C، **مصرف مواد مخدر تزریقی** می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ انتقال خون: به دلیل آزمایشات غربالگری بر روی خون، تزریق خون، دیگر ریسک فاکتوری برای هپاتیت B و C در نظر گرفته نمی‌شود. با این حال تا قبل از سال ۱۹۹۲ برای هپاتیت C و تا قبل از سال ۱۹۸۶ برای هپاتیت B انتقال خون یک ریسک فاکتور در نظر گرفته می‌شود.

توجه **خالکوبی و سوراخ کردن گوش یا بینی جهت گوشواره**، برای هپاتیت **B و C** یک ریسک فاکتور در نظر گرفته می‌شوند. همچنین خوردن **صدف** برای ابتلا به **هپاتیت A** یک ریسک فاکتور است.

▣ هپاتیت E: هپاتیت E یکی از شایع‌ترین علل زردی در آسیا و آفریقا می‌باشد ولی در کشورهای پیشرفته شایع نیست. اخیراً مواردی از ابتلا به هپاتیت E در مصرف‌کنندگان **گوشت خوک یا گوشت شکاری (گوزن و گراز وحشی) خام یا نیمه پخته** گزارش شده است.

نکته‌ای بسیار مهم هپاتیت E در مبتلایان به **نقص ایمنی (دریافت‌کنندگان پیوند، شیمی درمانی یا مبتلایان به HIV)** به نوع **مزمن** تبدیل می‌شود.

▣ مصرف الکل: مصرف بیشتر از **دو Drink (۳۰-۲۲ گرم)** در **زنان** و بیشتر از **سه Drink (۴۵-۳۳ گرم)** در **مردان** سبب افزایش بیماری کبد الکلی می‌شود.

▣ سابقه خانوادگی: علل خانوادگی بیماری‌های کبدی عبارتند از: **بیماری ویلسون، هموکروماتوز، کمبود α_1 آنتی تریپسین و بیماری کبدی ارثی کودکان که کمتر شایع هستند مثل کلستاز داخل کبدی فامیلیال، کلستاز داخل کبدی راجعه خوش‌خیم و سندرم آلاژیل**

۱- شروع بیماری کبدی شدید در **کودکان و نوجوانان** همراه با **سابقه خانوادگی بیماری کبدی** یا **اختلالات نوروسایکولوژیک** به نفع **بیماری ویلسون** است.

۲- سابقه خانوادگی **سیروز، دیابت یا نارسایی آندوکرین** و ایجاد بیماری کبدی در بزرگسالی، به نفع **هموکروماتوز** است. در هموکروماتوز باید **آهن سرم** اندازه‌گیری شود و در صورت اختلال در سطح آهن، بیمار باید از نظر **موتاسیون‌های C282Y و H63D (تعیین ژنوتیپ HFE)** بررسی شوند.

۳- در افراد با سابقه فامیلیال **آمفیزم** باید سطح **α_1AT** مورد سنجش قرار گیرد. اگر **α_1AT** پائین بود، بیماری می‌بایست از نظر **ژنوتیپ Pi** بررسی شود.

معاینه فیزیکی بیماری‌های کبد

بیشتر نشانه‌های بالینی بیماری‌های کبد، **غیراختصاصی** است. در بسیاری از بیماران معاینه فیزیکی **طبیعی** بوده، مگر بیماری **حاد، شدید یا پیشرفته** باشد.

▣ یافته‌های فیزیکی تیپیک: یافته‌های فیزیکی تیپیک بیماری‌های کبد عبارتند از: **۱-** ایکتر، **۲-** هپاتومگالی، **۳-** تندرنس کبدی، **۴-** اسپلنومگالی، **۵-** آنژیوم عنکبوتی[1]، **۶-** اریتم پالمار، **۷-** نشانه‌هایی از خاراندن پوست (Excoriations)

توجه در **آقایان** مبتلا به **سیروز** و به ویژه **سیروز الکلی** ممکن است نشانه‌های **هیپراستروژنمی** مثل **ژنیکوماستی، آتروفی بیضه و تغییر در الگوی مردانه موها** مشاهده شود.

● **زردی (یرقان):** بهترین روش برای بررسی زردی، مشاهده **اسکلرا** در نور طبیعی است. اگر بیلی‌روبین کمتر از **۲/۵ mg/dl** باشد، زردی قابل مشاهده نیست مگر در **فاز بهبودی** که با بیلی‌روبین کمتر از ۲/۵ mg/dl هم زردی دیده می‌شود.

● **آنژیوم عنکبوتی و اریتم پالمار:** در بیماری‌های حاد و مزمن کبدی رخ می‌دهند ولی به ویژه در مبتلایان به **سیروز** واضح هستند. این دو نشانه در افراد طبیعی و غالباً در **دوران حاملگی** هم مشاهده می‌شوند.

نکته آنژیوم عنکبوتی ممکن است **نبض‌دار** بوده و فقط در **دست‌ها، صورت و بالای تنه** مشاهده می‌شود.

نکته در افراد با **پوست تیره**، تشخیص آنژیوم عنکبوتی سخت است.

● **هپاتومگالی:** هپاتومگالی نشانه قابل اعتمادی برای بیماری‌های کبدی نیست. هپاتومگالی به صورت تیپیک در بیماری‌های زیر مشاهده می‌شود:

۱- سیروز، **۲-** سندرم انسداد سینوزوئیدی، **۳-** بیماری Venoocclusive، **۴-** اختلالات انفیلتراتیو مثل آمیلوئیدوز، **۵-** کانسرهای اوّلیه و متاستاتیک کبد و **۶-** هپاتیت الکلی

توجه قابل اعتمادترین یافته در معاینه فیزیکی کبد، **تندرنس کبد** است.

● **اسپلنومگالی:** به کمک سونوگرافی می‌توان اسپلنومگالی را تائید کرد.

▣ یافته‌های فیزیکی بیماری پیشرفته کبدی: نشانه‌های بیماری پیشرفته کبدی عبارتند از: **۱-** تحلیل عضلات، **۲-** کاهش وزن علی‌رغم هپاتومگالی، **۳-** کبودی (Bruising)، **۴-** آسیت، **۵-** ادم، **۶-** فتق نافی ناشی از آسیت، **۷-** هیدروتوراکس، **۸-** کاپوت مدوزا (وریدهای برجسته بر روی شکم)، **۹-** فشار نبض پهن[2]، **۱۰-** بوی بد تنفس[3]، **۱۱-** آستریکسی، **۱۲-** کنفوزیون، استوپور و کوما

1- Spider angiomata

2- Wide pulse pressure

3- Hepatic fetor

توجه آسیت در **دق** به کمک **Shifting dullness** تشخیص داده می‌شود. در موارد مشکوک به کمک **سونوگرافی** می‌توان آسیت را تشخیص دارد.

توجه در مبتلایان به بیماری پیشرفته کبدی، **ادم محیطی** ممکن است در همراهی با سیروز یا بدون وجود سیروز ایجاد شود. فاکتورهایی که در ایجاد ادم نقش دارند، عبارتند از: **هیپوآلبومینمی، نارسایی وریدی، نارسایی قلبی و داروها**

▣ نارسایی کبدی

● **تعریف:** به ایجاد علائم و نشانه‌های **آنسفالوپاتی کبدی** در بیماران مبتلا به بیماری‌های حاد و مزمن کبدی شدید، نارسایی کبد گفته می‌شود.

● **نشانه‌های اوّلیه:** اوّلین نشانه‌های آنسفالوپاتی کبدی، عبارتند از: **۱- تغییر در الگوی خواب، ۲- تغییر شخصیت، ۳- تحریک‌پذیری و بی‌قراری، ۴- تغییرات هوشیاری**. سپس **کنفوزیون، دیس اورینتاسیون، استوپور** و در نهایت کوما رخ می‌دهد.

● **یافته‌های فیزیکی نارسایی کبدی**

۱- آستریکسی و Flapping tremors بدن و زبان

۲- Fetor hepaticus حاکی از استشمام بوی آمونیاک و شیرین از تنفس بیمار مبتلا به نارسایی کبد می‌باشد (به ویژه زمانی که شانت Portal-venous وجود دارد).

● **ریسک فاکتورها** عوامل زمینه‌ساز آنسفالوپاتی کبدی عبارتند از: **۱- خونریزی گوارشی، ۲- دیورز بیش از حد، ۳- اورمی، ۴- دهیدراتاسیون، ۵- عدم تعادل الکترولیتی، ۶- عفونت، ۷- یبوست، ۸- مصرف ضددردهای نارکوتیک**

نکته اگر در بیمار مبتلا به هپاتیت حاد، آنسفالوپاتی کبدی رخ دهد، یک معیار بالینی ماژور برای **هپاتیت فولمینانت** بوده و نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد است.

● **بررسی نارسایی کبدی و آنسفالوپاتی:** ارزیابی آنسفالوپاتی کبد به کمک **آزمایشات Mental و تست Trial making** صورت می‌گیرد. Trial making از ۲۵ دایره شماره‌دار تشکیل شده است که بیمار در حالت طبیعی باید در عرض ۱۵ تا ۳۰ ثانیه این عدد را به هم متصل کند. **نقاشی کردن، مقایسه امضای بیمار با امضاهای قبلی او، EEG و Visual evoked potentials** سایر روش‌های بررسی آنسفالوپاتی کبدی است.

▣ سندرم هپاتوپولمونری: بیماران مبتلا به سیروز درازمدت و هیپرتانسیون پورت، مستعد سندرم هپاتوپولمونری هستند. ترِیاد این سندرم عبارت است از: **۱- بیماری کبدی، ۲- هیپوکسمی، ۳- شانت شریانی - وریدی در ریه‌ها**[1]. سندرم هپاتوپولمونری ۲ علامت کاراکتریستیک زیر را دارد:

۱- پلاتی‌پنه (Platypnea): به ایجاد تنگی نفس در وضعیت **ایستاده** و رفع آن در وضعیت خوابیده پلاتی‌پنه گفته می‌شود.

۲- اُرتوداکسی (Orthodeoxia): به کوتاهی تنفس و کاهش اشباع اکسیژن در وضعیت ایستاده، Orthodeoxia گفته می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم سنجش **اشباع اکسیژن**[2] به کمک **پالس اکسیمتری** تست غربالگری مفیدی جهت تشخیص **سندرم هپاتوپولمونری** است.

▣ یافته‌های پوستی: تغییرات و اختلالات پوستی به صورت شایع در بیماری‌های مختلف کبد رخ می‌دهند که عبارتند از:

۱- هیپرپیگمانتاسیون در بیماری‌های کلستاتیک پیشرفته مزمن مثل **کلانژیت صفراوی اوّلیه و کلانژیت اسکلروزان** مشاهده می‌شود. در این بیماری‌ها، **گزانتلاسما و گزانتوم تاندون‌ها** هم رخ می‌دهد.

1- Plumonary arteriovenous shunting

2- Oxygen saturation

۲- در هماکروماتوز اگر میزان آهن برای مدت طولانی بالا باشد، **پیگمانتاسیون خاکستری**[3] در پوست مشاهده می‌شود.

۳- واسکولیت جلدی - مخاطی به همراه **پورپورای قابل لمس** به ویژه در **اندام تحتانی** به صورت تیپیک در **کرایوگلبولینمی ناشی از هپاتیت C مزمن** مشاهده می‌شود، اگرچه ممکن است در **هپاتیت مزمن B** هم دیده شود.

▣ یافته‌های فیزیکی خاص: در بعضی بیماری‌های کبد، نشانه‌های فیزیکی خاصی وجود دارند که در زیر آورده شده‌اند:

۱- حلقه کایزر - فلشر که رسوب قهوه‌ای - طلایی مس در **مامبران دسمه محیط قرنیه** است در **بیماری ویلسون** مشاهده می‌شود.

۲- بزرگی پاروتید و Dupuytren contracture مطرح‌کننده **الکلیسم مزمن و بیماری الکلی کبد** است.

۳- در کانسر اوّلیه هپاتوسلولر و بیماری متاستاتیک کبد، **کاشکسی و تحلیل رفتن، هپاتومگالی و برویی کبد** وجود دارند.

طبقه‌بندی بیماری‌های کبد

▣ بیماری‌های حاد کبد: شایع‌ترین علل بیماری‌های حاد کبد عبارتند از: **هپاتیت ویروسی (A، B، C)، آسیب‌های کبدی ناشی از دارو، کلانژیت و بیماری کبد الکلی**

توجه برای تشخیص بیماری‌های حاد کبد معمولاً **نیازی به بیوپسی نیست**؛ مگر اینکه با وجود بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی به تشخیص نرسیم. بیوپسی کبد در تشخیص **هپاتیت حاد الکلی و بیماری‌های کبدی ناشی از دارو** مفید است.

▣ بیماری‌های مزمن کبد: شایع‌ترین علل بیماری‌های مزمن کبد به ترتیب عبارتند از: **هپاتیت مزمن C، بیماری کبد الکلی، کبد چرب غیر الکلی، هپاتیت مزمن B، هپاتیت اتوایمیون، کلانژیت اسکلروزان، کلانژیت صفراوی اوّلیه، هموکروماتوز و بیماری ویلسون**

۱- هپاتیت E یک علت نادر هپاتیت مزمن است که اغلب در مبتلایان به **نقص ایمنی** رخ می‌دهد.

۲- بیوپسی کبد در تشخیص بیماری‌های زیر نقش مهمی دارد:

الف) هپاتیت اتوایمیون

ب) سیروز صفراوی اوّلیه

ج) کبد چرب الکلی و غیرالکلی

د) بیماری ویلسون (به همراه اندازه‌گیری مس کبد)

تست‌های آزمایشگاهی

▣ تست‌های مقدماتی: آزمایشات اوّلیه خون که برای بررسی کبد انجام می‌شوند عبارتند از: **۱- ALT و AST، ۲- آلکالن فسفاتاز، ۳- بیلی‌روبین مستقیم و توتال، ۴- آلبومین و ۵- PT**

نکته سنجش میزان **گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (γGT)** مشخص می‌نماید که علت بالا رفتن آلکالن فسفاتاز، کبدی است یا خیر.

▣ تست‌های تشخیص ویژه

۱- آنتی‌بادی ضدمیتوکندری (AMA) در **کلانژیت صفراوی اوّلیه** یافت می‌شود **(شکل ۱-۱۱)**.

3- Slate-gray pigmentation

جدول ۲-۱۱. تست‌های تشخیصی مهم در بیماری‌های کبدی شایع (بسیار مهم)

بیماری	تست‌های تشخیصی
▣ هپاتیت A	Anti-HAV IgM
▣ هپاتیت B	
حاد	HBsAg و Anti-HBc IgM
مزمن	HBsAg و HBeAg و/ یا HBV DNA
▣ هپاتیت C	Anti-HCV و HCV RNA
▣ هپاتیت D (دلتا)	HBsAg و Anti-HDV
▣ هپاتیت E	Anti-HEV IgM و HEV RNA
▣ هپاتیت اتوایمیون	ANA یا SMA، افزایش IgG، تغییرات هیستولوژیک مشخص
▣ سیروز صفراوی اوّلیه	آنتی‌بادی ضدمیتوکندری (AMA)، افزایش IgM و تغییرات هیستولوژیک خاص
▣ کلانژیت اسکلروزان اوّلیه	P-ANCA، کلانژیوگرافی
▣ بیماری کبدی دارویی	سابقه خوردن دارو
▣ بیماری کبدی الکلی	سابقه نوشیدن بیش از اندازه الکل و تغییرات هیستولوژیک
▣ کبد چرب غیرالکلی	نشانه‌های کبد چرب در سونوگرافی یا CT-Scan و تغییرات هیستولوژیک خاص
▣ بیماری α_1 آنتی‌تریپسین	کاهش میزان α_1-آنتی‌تریپسین، فنوتیپ PiZZ یا PiSZ
▣ بیماری ویلسون	کاهش میزان سرولوپلاسمین سرم و افزایش دفع ادراری مس، افزایش مس کبد
▣ هموکروماتوز	افزایش میزان اشباع آهن و فریتین سرم، تست‌های ژنتیکی جهت بررسی موتاسیون ژنتیکی در ژن HFE
▣ کانسر هپاتوسلولر	افزایش α-FP به بیشتر از ۵۰۰ng/ml، مشاهده توده کبدی در سونوگرافی یا CT-Scan

۲- **P-ANCA** به نفع **کلانژیت اسکلروزان** است.

۳- **آنتی‌بادی ضدعضله صاف (SMA)، ضدهسته‌ای (ANA) و ضدمیکروزوم کبدی - کلیوی** حاکی از **هپاتیت اتوایمیون** است.

مثال آقایی ۷۰ ساله با نتایج آزمایشات زیر به شما مراجعه می‌کند:

AST= 25 (Normal), ALT= 30 (Normal)

Bill= Normal, ALK-P = 1200 (Nl= 306)

در مرحله بعد کدامیک از موارد زیر را توصیه می‌کنید؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

الف) بیوپسی کبد

ب) سونوگرافی از کبد و مجاری صفراوی

ج) اندازه‌گیری آنتی‌بادی γ-گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)

د) اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد میتوکندریال (AMA)

الف ب ج د

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای با ضعف و بی‌حالی که از ۲۰ روز قبل شروع شده، مراجعه نموده است. در آزمایشات: **Bili-T=1.1, Bili-D=0.4, AST=327**

ALT=423, ALK=224

جهت بررسی علت درگیری کبدی وی آزمایشات زیر به عمل می‌آید:

Hbs Ag(-), Anti HBc (IgM)(-), HCV-Ab(-)

HAV-Ab (IgG) (+), HAV-Ab(IgM)(-)

SMA (Smoth muscle-Ab) (+), Anti Nuclear-Ab (ANA) (+)

Ceruloplasmin=40mg/dl (18-35mg/dl)

با توجه به نتایج آزمایشات علت بیماری کبدی وی احتمالا چیست؟

(پرانترنی شهریور ۹۶ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) هپاتیت حاد A

ب) هپاتیت اتوایمیون

ج) ویلسون

د) هپاتیت حاد B

الف ب ج د

مثال آقای ۲۵ ساله متعاقب انجام آزمایشات روتین قبل از استخدام مراجعه کرده است. ایشان هیچ‌گونه علامت بالینی نداشته و سابقه مصرف دارو و یا بیماری خاصی در گذشته را نمی‌دهد. نتایج آزمایش‌ها به شرح زیر است:

Hb = 14.5 g/dl , WBC = 4500/mm³

PLT = 250000/mm³

AST = 85 IU/L , ALT = 90 IU/L

ALP = 300 IU/L

Total.Bil = 1 mg/dl , Direct.Bil = 0.1 mg/dl , INR = 1

در مرحله اوّل تمام بررسی‌های زیر برای تعیین علت اختلالات آزمایشگاهی وی کاربرد دارند، بجز: *(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۰)*

الف) HBs Ag

ب) Anti tTG (IgA)

ج) ANA

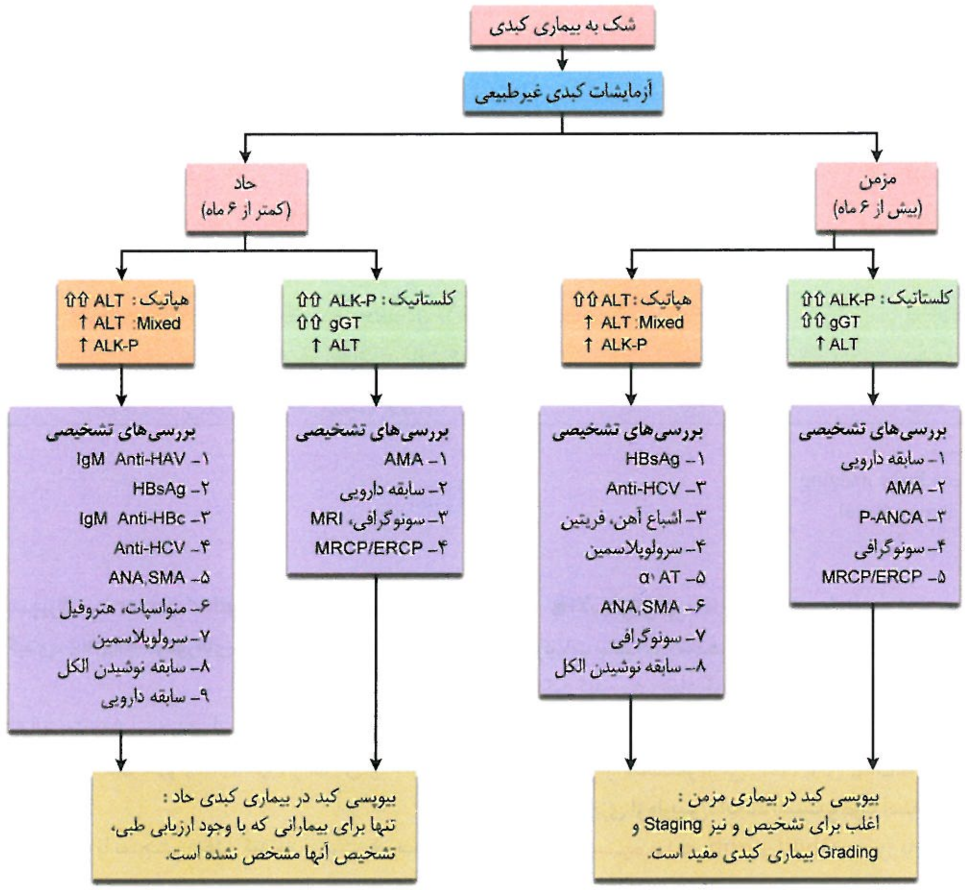
د) Fe/Ferritin/TIBC

توضیح: با توجه به **الگوریتم ۱-۱۱**، چون هم AST و ALT و هم ALK-P افزایش یافته است، **الگوی Mixed** مطرح می‌شود.

الف ب ج د

تصویربرداری تشخیصی

▣ **مقدمه:** سونوگرافی، CT-Scan و MRI رایج‌ترین روش‌های مشاهده کبد هستند.



شکل ۱-۱۱. الگوریتم ارزیابی آزمایشات غیرطبیعی کبد (۱۰۰٪ امتحانی)

SMA = Smooth-muscle antibody
AMA = Antimitochondrial antibody
P-ANCA = Peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody

۱- تست غربالگری اوّلیه برای بررسی **کبد چرب**، سونوگرافی است **(۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۳-۱۱)**.

۲- سونوگرافی و CT-Scan برای تشخیص **دیلاتاسیون مجاری صفراوی** حساس هستند و اوّلین اقدام برای بیماران مشکوک به **زردی انسدادی** می‌باشند.

۳- هر سه روش **سونوگرافی، CT و MRI** قادر به تشخیص **کبد چرب** هستند. در هر سه روش، کبد چرب به صورت **روشن (Bright)** دیده می‌شود. CT-Scan و MRI، **میزان کبد چرب** را نیز مشخص می‌کنند که به کمک آنها می‌توان پاسخ به درمان را در مبتلایان به کبد چرب مانیتور نمود **(جدول ۳-۱۱)**.

۴- MRCP و **ERCP** روش‌های انتخابی برای مشاهده **درخت صفراوی**[1] هستند.

۵- برای شناسایی سنگ کلدوک، **MRCP** بهتر از سونوگرافی و CT-Scan است؛ اما کمتر اختصاصی است.

۶- MRCP نسبت به ERCP دارای مزایای زیر است:

الف) از ماده حاجب و اشعه یونیزان استفاده نمی‌شود.

ب) سریع‌تر است.

ج) ریسکی برای ایجاد پانکراتیت ندارد.

د) کمتر به رادیولوژیست ماهر نیاز دارد.

جدول ۳-۱۱. تست‌های تشخیصی برای ارزیابی کبد چرب

روش تصویربرداری	کاربرد بالینی
سونوگرافی	تست غربالگری اوّلیه در موارد مشکوک به کبد چرب
الاستوگرافی گذرا	تست غربالگری جایگزین در موارد مشکوک به کبد چرب
CT-Scan	به علت اشعه یونیزان و حساسیت کم برای چربی خفیف، برای ارزیابی کبد چرب توصیه نمی‌شود.
MRI با دانسیته پروتونی مخصوص چربی	روش انتخابی برای ارزیابی **کمی** کبد چرب

۷- برای ارزیابی **ضایعات آمپولار و کلانژیت اسکلروزان اوّلیه**، ERCP بهتر از MRCP می‌باشد.

۸- به کمک ERCP می‌توان اقدامات زیر را به‌صورت همزمان انجام داد:

الف) بیوپسی

ب) مشاهده مستقیم آمپول و مجرای صفراوی مشترک

ج) سونوگرافی داخل مجرایی

د) براشینگ جهت سیتولوژی

1- Biliary tree

جدول ۴-۱۱. روش‌های غیرتهاجمی ارزیابی فیبروز و سیروز

روش	پارامترهای ارزیابی	فیبروز پیشرفته	سیروز
APRI	AST، تعداد پلاکت	بیشتر از ۱	بیشتر از ۱/۵ (۲-۱)
ELF	سن، اسید هالورونیک، MMP-3 و TIMP-1	بیشتر از ۷/۷	بیشتر از ۹/۳
FIB-4	سن، ALT، AST، تعداد پلاکت	بیشتر از ۱/۴۵	بیشتر از ۳/۲۵
فیبرو تست	هاپتوگلوبین، آلفادو میکروگلوبولین، آپولیپوپروتئین A1، γGT و بیلی‌روبین توتال	بیشتر از ۰/۴۵	بیشتر از ۰/۶۳
الاستوگرافی گذرا (TE)	ارزیابی سرعت موج پارگی به واسطه ارتعاش در بافت کبدی	بیشتر از ۷/۳ kPa	بیشتر از ۱۵ kPa (۲۶/۵ - ۹)
ARFI	بررسی سرعت موج پارگی به واسطه نیروی صوتی در بافت کبدی	بیشتر از ۱/۳ m/s	بیشتر از ۱/۸۷ m/s

APRI=نسبت ALT به پلاکت
ARFI=Acoustic rediation force imaging
ELF=Enhanced liver Fibrosis Panel

۹- از **CT- Scan** اسپیرال یا **Multidetector** یا **MRI با ماده حاجب** جهت بررسی **توده‌های کبدی، Staging تومورهای کبدی و قبل از عمل جراحی** استفاده می‌شود.

۱۰- سونوگرافی با کنتراست روش جدیدی است که به ویژه برای ارزیابی **پرفیوژن کبدی** در **فاز عروقی** بدون خطر **نفروتوکسیسیته** و **تماس با اشعه** به کار برده می‌شود.

۱۱- الاستوگرافی سونوگرافیک با سنجش **سفتی کبد** به صورت غیرمستقیم **فیبروز و سیروز کبدی** را ارزیابی می‌کند.

بیوپسی کبد

بیوپسی کبد معیار استاندارد طلایی ارزیابی **بیماری‌های کبدی** (به ویژه انواع مزمن) است. اگرچه بیوپسی کبد برای تشخیص بعضی از بیماری‌ها به کار برده می‌شود اما بیشتر جهت **تعیین Grade و Stage بیماری کبدی، تخمین پیش‌آگهی و مانیتورینگ پاسخ به درمان** استفاده می‌شود.

نکته دقیق‌ترین روش جهت بررسی **شدت** بیماری کبدی (به ویژه انواع مزمن)، بیوپسی کبد است.

نکته اندازه بیوپسی کبد باید **۱/۵-۲ cm** و شامل **۱۰ مسیر پورتال** باشد.

Grading و Staging بیماری‌های کبد

■ **بیوپسی کبد:** دقیق‌ترین روش بررسی شدت بیماری کبدی، **بیوپسی کبد** است.

■ **تست‌های غیرتهاجمی:** تست‌های غیرتهاجمی که نشان‌دهنده **فیبروز پیشرفته** هستند، عبارتند از (**جدول ۴-۱۱**):

۱- افزایش خفیف بیلی‌روبین

۲- PT طولانی

۳- کاهش مختصر آلبومین

۴- ترومبوسیتوپنی خفیف (معمولاً اوّلین علامت بدتر شدن فیبروز می‌باشد)

توجه مبتلایان به سیروز باید از نظر **واریس مری و کارسینوم سلول کبدی** غربالگری و پیگیری شوند. بیمارانی که فیبروز پیشرفته ندارند، به غربالگری نیاز ندارند.

● **الاستوگرافی:** به تازگی **الاستوگرافی و تست‌های تنفسی غیرتهاجمی با ترکیبات نشاندار شده با 13C** جهت تشخیص **مراحل اوّلیه فیبروز و اختلال عملکرد کبد** پیشنهاد گردیده است ولی قابل اعتماد بودن و تکرارپذیری آن تاکنون ثابت نگردیده است.

توجه از الاستوگرافی (TE) برای **Staging سیروز** و پیش‌بینی عوارض مثل **خونریزی از واریس، ایجاد آسیت و مرگ** استفاده می‌شود.

■ **تقسیم‌بندی Child-pugh:** سیروز به کمک سیستم امتیازدهی Child-pugh تقسیم‌بندی می‌شود. امتیازها بین **۵ تا ۱۵** می‌باشد (**جدول ۵-۱۱**).

۱- کلاس A: امتیاز بیمار **۵ و ۶** است (سیروز جبران شده)

۲- کلاس B: امتیاز بیمار **۷ تا ۹** است

۳- کلاس C: امتیاز بیمار **۱۰ تا ۱۵** است

نکته بیماران با **امتیاز ۷ یا بیشتر (کلاس B)** معادل **سیروز جبران نشده** بوده و کاندید **پیوند کبد** هستند.

نکته کاربردهای سیستم Child-pugh، عبارتند از:

الف) تعیین پیش‌آگهی

ب) پیش‌بینی عوارض اصلی سیروز مثل خونریزی از واریس و پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی

توجه جدول معیارهای Child-pugh بسیار مهم بوده، لذا در مطالعه آن دقت فرمائید.

■ **سیستم امتیازدهی MELD**[1]**:** در این سیستم از سه متغیر غیرتهاجمی زیر استفاده می‌شود: **۱- PT (برحسب INR)، ۲- بیلی‌روبین سرم، ۳- کراتی‌نین سرم**

● **کاربردها:** از سیستم MELD برای موارد زیر استفاده می‌شود:

۱- ارزیابی نیاز به پیوند کبد

۲- پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری‌های کبد و هیپرتانسیون پورت

۳- پیش‌بینی Outcome پیوند کبد

نکته‌ای بسیار مهم برای افزایش دقت تشخیصی سیستم MELD، علاوه بر سه پارامتر اصلی، **غلظت سدیم سرم** و توجه به **تغییرات وزن** هم اضافه شده است.

1- MELD = Model for end-stage liver disease

جدول ۵-۱۱. دسته‌بندی Child-Pugh جهت سیروز (۱۰۰٪ امتحانی)

فاکتور	۱	۲	۳
بیلی‌روبین سرم µmol/L (mg/dl)	۳۴> (۲>)	۵۱-۳۴ (۳-۲)	۵۱< (۳<)
آلبومین سرم g/L (g/dl)	۳۵< (۳/۵<)	۳۵-۳۰ (۳/۵-۳)	۳۰> (۳>)
مقدار PT طولانی شده برحسب ثانیه	کمتر از ۴	۶-۴	بیشتر از ۶
PT براساس INR	کمتر از ۱/۷	۲/۳-۱/۷	بیشتر از ۲/۳
آسیت	ندارد	به راحتی کنترل می‌شود	کنترل ضعیف
آنسفالوپاتی کبدی	ندارد	خفیف	پیشرفته

توجه: سیستم امتیازدهی Child با جمع کردن امتیازهای هریک از ۵ فاکتور فوق به دست می‌آید و Range امتیازات بین ۵ تا ۱۵ است. امتیازهای ۵ و ۶ در **کلاس A**، امتیازهای ۷ تا ۹ در **کلاس B** و امتیازهای ۱۰ به بالا در **کلاس C** قرار می‌گیرند. افرادی که امتیاز Child آنها **۷ یا بیشتر است (کلاس B)** دچار سیروز جبران نشده هستند و کاندید **پیوند کبد** هستند.

▣ **سیستم امتیازدهی PELD:** برای کودکان با سن **کمتر از ۱۲ سال** به کار برده می‌شود.

مثال بیمار ۴۵ ساله Case شناخته شده سیروز کبدی است که آسیت وی با دارو کنترل شده است و علائم آنسفالوپاتی ندارد. نتایج آزمایشگاهی ایشان به صورت زیر است: T.Bili=5.2 Serum Alb=3.1gr/dl PT=17 (NL=12)

در این بیمار Child score کدامیک از موارد زیر است؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران ـ تیر ۸۷)

الف) ۸　　ب) ۱۰

ج) ۱۲　　د) ۱۴

توضیح: به نکات زیر توجه کنید:

۱- آسیت وی به راحتی کنترل می‌شود: **۲ امتیاز**

۲- آنسفالوپاتی ندارد: **۱ امتیاز**

۳- بیلی‌روبین بیشتر از ۳: **۳ امتیاز**

۴- آلبومین بین ۳ تا ۳/۵: **۲ امتیاز**

۵- مقدار PT طولانی شده برحسب ثانیه، (۵=۱۲-۱۷): **۲ امتیاز**

جمع: ۱۰ امتیاز

الف **ب** ج د

مثال بیمار سیروتیک با آنسفالوپاتی کبدی خفیف به شما مراجعه می‌کند. در آزمایشات INR=2 و Alb=25 g/dl و بیلی‌روبیلی سرم =2/5 mg/dl می‌باشد. در صورت کسب چه امتیازی از Chid-pugh بیمار به عنوان Child Class B محسوب می‌شود؟

(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) امتیاز ۷، ۸ یا ۹　　ب) امتیاز ۱۰، ۱۱ یا ۱۲

ج) امتیاز ۱۳، ۱۴ یا ۱۵　　د) امتیاز ۱۶ یا بالاتر

الف ب ج د

مثال مرد ۵۰ ساله‌ای با تشخیص سیروز کبدی در بخش بستری است. بر اساس اطلاعات زیر از نظر طبقه بندی Child pugh در چه دسته‌ای قرار می‌گیرد؟

INR= 2.5, Albumin= 2.8 gr/dl, BIL= 3.5mg/dl

و سونوگرافی: مقادیر متوسط آسیت.

(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) Child A　　ب) Child B

ج) Child C　　د) Child D

الف ب **ج** د

مثال در سیستم نمره بندی «مدل بیماری کبدی مرحله نهایی» یا Model for end stage liver disease (MELD) که برای تعیین پیش‌آگهی بیماری کبدی به کار می‌رود از همه متغیرهای زیر استفاده می‌شود، بجز:

(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) INR　　ب) کراتینین سرم

ج) بیلی‌روبین سرم　　د) آلبومین سرم

الف ب ج **د**

مثال در بررسی آقای ۴۵ ساله با سابقه سیروز کبدی در زمینه هپاتیت مزمن B، نتایج کدامیک از آزمایشات زیر اهمیت کمتری در تعیین شدت نارسایی مزمن کبدی وی دارد؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۷ و ۱۰ کشوری [دانشگاه اصفهان و تهران])

الف) PTT　　ب) Serum Bilirubin

ج) Serum creatinine　　د) PT-INR

الف ب ج د

Management بیماری‌های کبدی

۱- تمام بیماران مبتلا به **کبد الکلی**، مبتلایان به **سیروز**، افرادی که به علت هپاتیت B و C تحت درمان با **اینترفرون** و **داروهای ضد ویروسی** هستند، باید از نوشیدن **الکل** اجتناب نمایند.

۲- تمام بیماران کبدی باید **واکسن هپاتیت A** و افراد دارای ریسک فاکتور باید **واکسن هپاتیت B** دریافت کنند. واکسیناسیون بر علیه **آنفلوانزا** و **پنوموکوک** هم توصیه می‌شود.

۳- مصرف داروها باید با احتیاط باشند، مگر اینکه دارویی ضروری باشد.

۴- براساس توصیه CDC غربالگری هپاتیت C در موارد زیر توصیه می‌شود:

الف) تمام افراد ۱۸ تا ۷۹ ساله باید یک بار از نظر هپاتیت C غربالگری شوند.

ب) تمام زنان حامله در هر بار حاملگی باید تحت غربالگری هپاتیت C قرار بگیرند، مگر در مناطقی که شیوع هپاتیت C کمتر از ۰/۱٪ است.

۵- در مبتلایان به سیروز باید **آندوسکوپی فوقانی** از نظر وجود **واریس** انجام شود. اگر **واریس بزرگی** مشاهده شود، بیمار باید به مدت طولانی تحت درمان با **بتابلوکرها** قرار گیرد و یا از طریق **آندوسکوپی عروق را مسدود نمود.**

۶- بیماران مبتلا به سیروز باید از نظر **خونریزی واریسی** و **کارسینوم هپاتوسلولر** پیگیری شوند. جهت پیگیری کارسینوم هپاتوسلولر در مبتلایان به سیروز، **سونوگرافی با فواصل هر ۶ تا ۱۲ ماه** توصیه می‌شود.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- شایعترین ریسک فاکتور **هپاتیت C**، مصرف **موادمخدر تزریقی** است.

۲- آزمایشات اوّلیه خون که برای بررسی کبد انجام می‌شود، عبارتند از:

الف) ALT و AST

ب) آلکالن فسفاتاز

ج) بیلی‌روبین مستقیم و توتال

د) PT و آلبومین

۳- آنتی‌بادی ضدمیتوکندری (AMA) در **سیروز صفراوی اوّلیه** یافت می‌شود. سیروز صفراوی اوّلیه در **زنان میانسال** شایعتر است. **خستگی و خارش** مهمترین علائم هستند. در سیروز صفراوی اوّلیه میزان **IgM** افزایش می‌یابد.

۴- در **هپاتیت اتوایمیون**، آنتی‌بادی‌های زیر مثبت هستند:

الف) آنتی‌بادی ضد عضله صاف (SMA)

ب) ANA

ج) آنتی‌بادی ضدمیکروزوم کبدی ـ کلیوی (Anti-LKM)

د) افزایش IgG

۵- P-ANCA به نفع **کلانژیت اسکلروزان** است.

۶- سنجش میزان **گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)** مشخص می‌نماید که علت بالا رفتن **آلکالن فسفاتاز**، کبدی است یا خیر؟

۷- تست‌های غیرتهاجمی که نشان‌دهنده **فیبروز پیشرفته** هستند، عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

الف) افزایش خفیف بیلی‌روبین

ب) PT طولانی

ج) کاهش مختصر آلبومین

د) ترومبوسیتوپنی خفیف (معمولاً اوّلین علامت بدترشدن فیبروز می‌باشد)

۸- بیماران با امتیاز **۷ یا بیشتر (کلاس B)** طبقه‌بندی Child-pugh معادل **سیروز جبران‌نشده** بوده و کاندید **پیوند کبد** هستند.

۹- سیستم **امتیازدهی MELD** از ۳ معیار اصلی زیر تشکیل یافته است:

الف) PT (برحسب INR)

ب) بیلی‌روبین سرم

ج) کراتی‌نین

۱۰- تست غربالگری اوّلیه جهت بررسی کبد چرب، **سونوگرافی** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. تست غربالگری جایگزین بعد از سونوگرافی جهت بررسی کبد چرب، **الاستوگرافی گذرا** است.

۱۱- روش انتخابی برای ارزیابی **کمی** کبد چرب، **MRI با دانسیته پروتونی مخصوص چربی** است.

۱۲

هاریسون ۲۰۲۲

زردی (یرقان)

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۲

- **درصد سئوالات فصل ۱۲ در ۲۰ سال اخیر: ۰/۵٪**
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):**

۱ـ کلانژیت صفراوی اوّلیه، ۲ـ افتراق علل هپاتوسلولر و کلستاتیک زردی، ۳ـ علل هیپربیلی‌روبینمی ایزوله، ۴ـ الگوریتم ۱-۱۲ **(۱۰۰٪ امتحانی)**، ۵ـ کلستاز حاملگی، ۶ـ هپاتیت الکلی

زردی

▣ **تعریف:** به زرد شـدن پوست در اثر رسـوب بیلی‌روبین، **زردی** یا **ایکتر** گفته می‌شود.

▣ **معاینه:** بهتریـن محل برای تشـخیص افزایش خفیـف بیلی‌روبین، **اسـکلرا (صلبیه)** است. اگر اسـکلرا زرد باشـد، میزان بیلی‌روبین سرم حداقل **۳ mg/dl** است. دومین محل برای بررسی زردی، **زیر زبان** است.

▣ **بیلی‌روبینوری:** علامت دیگـر هیپربیلی‌روبینمی، **تیره شـدن ادرار (به رنـگ چای و کولا)** اسـت. بیلی‌روبینوری حاکی از افزایـش **بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم)** اسـت. چون بیلی‌روبین غیرکنژوگه به آلبومین متصل بوده، توسط کلیه فیلتره نمی‌شـود و لذا در ادرار یافت نمی‌گردد، لذا بیلی‌روبینوری حاکی از افزایش بیلی‌روبین کنژوگه است.

▣ **تشخیص‌های افتراقی:** تشخیص‌های افتراقی زردی پوست، عبارتند از:

۱- کاروتنودرما: مصرف زیاد سبزی و میوه‌های حاوی کاروتن مانند هویج، سـبزیجات برگدار، کدو، هلو و پرتقال (مرکبات) می‌تواند موجب زردی پوست شـود. کاروتنودرما همچنین با **دیابـت**، **هیپوتیروئیدی** و **بی‌اشـتهایی عصبی** ارتباط دارد. در کاروتنودرما، زرد شـدن پوست فقط در **کف دست و پا**، **پیشانی و چین‌های نازولبیال** رخ می‌دهد ولی در زردی واقعی، تمام بدن زرد می‌شود.

۲- مصرف داروهای **کیناکرین**، **سونیتینیب** و **سورافنیب**

۳- مواجهه بیش از حد با **فنول**

نکته‌ای بسیار مهم در کارتنودرما برخلاف زردی واقعی، **اسـکلرا** زرد نمی‌شود.

بیلی‌روبین

▣ **انواع:** بیلی‌روبین دو نوع اصلی دارد که عبارتند از:

۱- بیلی‌روبین غیرکنژوگه (غیرمستقیم): در آب نامحلول بوده، لذا از طریق ادرار دفع نمی‌شود.

۲- بیلی‌روبین کنژوگه (مسـتقیم): محلول در آب اسـت و می‌تواند از ادرار دفع شود، لذا هرگاه بیلی‌روبینوری وجود داشته باشد حاکی از **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه** است. بیلی‌روبینوری نشاندهنده **بیماری کبدی** است.

۳- بیلی‌روبیـن دلتـا (بیلی پروتئین): بـه قسـمتی از بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم) که به آلبومین متصل می‌شود، **بیلی‌روبین دلتا (بیلی پروتئین)** گفته می‌شود. در مبتلایان به **بیماری‌های کلسـتاتیک و اختلالات کبدی ـ صفراوی**، بیلی‌روبین دلتا بالا می‌رود. برخلاف نیمه‌عمر بیلی‌روبین که **۴ سـاعت** است، نیمه‌عمر بیلی‌روبین دلتا مثل آلبومین بوده و تقریباً **۱۲ تا ۱۴ روز** می‌باشد.

نکته‌ای بسیار مهم روش تشـخیص بیلی‌روبین دلتا به این شکل می‌باشـد که بیماری دچار زردی با **هیپربیلی‌روبینمی مسـتقیم** است ولی **بیلی‌روبین در ادرار مشاهده نمی‌شود.**

توجه در **کلستاز طولانی** به علت وجود **بیلی‌روبین دلتا**، در ادرار بیلی‌روبین مشاهده نمی‌شود و تست ادرار از نظر بیلی‌روبین، **منفی کاذب** می‌شود.

▣ **اندازه‌گیری بیلی‌روبین سرم:** سـنجش بیلی‌روبین سـرم براسـاس **واکنش واندنبرگ** اسـت. میزان بیلی‌روبین توتال سـرم در بیـش از ۹۵٪ افراد طبیعی، **۰/۲-۰/۹ mg/dl (کمتر از ۱)** است.

۱- بـرای تائید هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه باید **بیلی‌روبین ادرار** سـنجیده شـود، چرا که در هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه، **بیلی‌روبینوری** وجود دارد (البته بجز مواردی که افزایش **بیلی‌روبین دلتا** داریم)

۲- هرگاه قسـمت کنژوگه بیلی‌روبین (مستقیم)، **کمتر از ۱۵٪** بیلی‌روبین توتال باشد، **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه** داریم.

نحوه برخورد با زردی

در ابتدا باید ۲ مورد زیر را مشخص کنیم:

۱- هیپربیلی‌روبینمـی **ایزوله (تنها)** بوده یا همراه با **سـایر اختلالات کبدی** می‌باشد.

۲- هیپربیلی‌روبینمی از نوع **کنژوگه (مسـتقیم)** یا **غیرکنژوگه (غیرمستقیم)** است.

علل هیپربیلی‌روبینمی‌های تنها (ایزوله)

▣ هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم (غیرکنژوگه)

● **بیماری‌های همولیتیک**

۱- بیماری‌های همولیتیک **ارثی** که موجب تولید بیش از حد هم می‌شوند، می‌توانند سبب هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم شوند؛ این بیماری‌ها عبارتند از: **اسفروسیتوز، آنمی سیکل سل، تالاسمی، کمبود G6PD و پیروات کیناز**. در این گروه از بیماری‌ها، بیلی‌روبین به ندرت بیشتر از **۵ mg/dl** است، مگر اینکه **بیماری همزمان کبدی** یا **کلیوی** وجود داشته یا اینکه در جریان بیماری سیکل سل، **همولیز حاد** رخ دهد.

۲- بیماری‌های همولیتیک **اکتسابی** مثل آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (مثل سندرم HUS)، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)، آنمی Spur cell و آنمی همولیتیک اتوایمیون و عفونت‌های انگلی مثل مالاریا و بابزیوز هم می‌توانند موجب هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه ایزوله شوند.

● **خونسازی غیرمؤثر:** کمبود آهن، فولات و ویتامین B12 (کوبالامین)

● **افزایش تولید بیلی‌روبین:** جذب مجدد هماتوم و ترانسفیوژن زیاد خون

● **علل دارویی:** ریفامپین، پروبنسید و آنتی‌بیوتیک‌ها (سفالوسپورین‌ها و پنی‌سیلین‌ها)

● **بیماری‌های ارثی**

۱- سندرم کریگلر نجار نوع I: در این سندرم عملکرد **آنزیم UDPGT** به طور **کامل** از بین رفته است. آنزیم UDPGT، **بیلی‌روبین غیرکنژوگه** را به **کنژوگه** تبدیل می‌کند. این سندرم، با **زردی نوزادی (بیلی‌روبین بیشتر از ۲۰)** و **اختلالات عصبی** ناشی از **کرن ایکتروس** تظاهر یافته و موجب **مرگ در دوران شیرخوارگی** می‌شود.

۲- سندرم کریگلر نجار نوع II: از نوع I شایعتر بوده عملکرد آنزیم UDPGT، **کاهش** یافته ولی به طور کامل از بین نرفته است؛ فعالیت این آنزیم با تجویز **فنوباربیتال** افزایش می‌یابد. سطح بیلی‌روبین در این سندرم **۲۵-۶ mg/dl** است. این بیماران علی‌رغم زردی تا **بزرگسالی** زنده می‌مانند، اگرچه ممکن است در صورت انجام جراحی یا بیماری‌های دیگر دچار **کرن ایکتروس** شوند.

۳- سندرم ژیلبرت: در این بیماران عملکرد آنزیم UDPGT کاهش یافته است، به طوری که کنژوگاسیون بیلی‌روبین در آنها $\frac{1}{3}$ افراد طبیعی است. سندرم ژیلبرت موجب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیفی** می‌شود به طوری که سطح بیلی‌روبین **کمتر از ۶ mg/dl** است. این سندرم **بسیار شایع** بوده به طوری که شیوع آن در جمعیت **۳ تا ۷٪** است. سندرم ژیلبرت در **مردان**، ۱/۵ تا ۷ برابر شایعتر است.

▣ هیپربیلی‌روبینمی مستقیم (کنژوگه)

۱- سندرم دوبین جانسون

۲- سندرم روتور

دو سندرم نادر ارثی و خوش‌خیم هستند که با زردی بی‌علامت تظاهر می‌یابند. در این دو سندرم **هیپربیلی‌روبینمی مستقیم ایزوله** وجود دارد. به علت اینکه دو سندرم فوق خوش‌خیم هستند، اگرچه افتراق بالینی آن امکانپذیر بوده ولی ضروری نیست.

▣ بررسی آزمایشگاهی هیپربیلی‌روبینمی‌ها ایزوله

● **تست‌های خونی:** اولین قدم، بررسی تست‌های خونی جهت تعیین **افزایش ایزوله بیلی‌روبین خون** است.

۱- سپس باید مشخص شود که افزایش بیلی‌روبین کنژوگه یا غیرکنژوگه است؟

۲- آیا سایر تست‌های کبدی هم مختل هستند (هپاتوسلولر یا کلستاتیک)؟

مثال **بیماری با یرقان مراجعه کرده است در معاینه غیر از زردی اسکلرا، یافته پاتولوژیک دیگری ندارد. آنزیم‌های کبد، INR و آلبومین نرمال است. بیلی‌روبین توتال 5 mg/dl و جزء مستقیم 0.7mg/dl است. احتمال کدامیک از بیماری‌های زیر کمتر است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) سندرم ژیلبرت		ب) خونسازی غیرمؤثر

ج) هپاتیت حاد		د) همولیز

الف | ب | **ج** | د

مثال **مرد ۷۵ ساله با علائم ضعف عمومی و زردی مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده نتایج زیر به دست آمده است:**

FBS = 120; Chlolestrol = 170; Hgb = 9

Total Billi: 4; Direct Bili: 0.7; ALK-P: 78

Ferritin: 150

مناسب‌ترین اقدام تشخیصی برای بیمار کدام است؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران - تیر ۹۲)

الف) کولونوسکوپی توتال همراه ایلئوسکوپی

ب) سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی

ج) سنجش مارکرهای هپاتیت ویروسی

د) سنجش لاکتات دهیدروژناز

الف | ب | ج | **د**

هیپربیلی‌روبینمی همراه با سایر اختلالات کبدی

هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه همراه با سایر اختلالات کبدی به ۲ گروه اصلی زیر تقسیم‌بندی می‌شود:

۱- بیماری‌های هپاتوسلولر

۲- بیماری‌های کلستاتیک

الف) کلستاز داخل کبدی

ب) کلستاز خارج کبدی

▣ شرح حال: اخذ شرح کامل مهمترین بخش ارزیابی زردی غیرقابل توجیه می‌باشد.

۱- سابقه مصرف **داروهای گیاهی** و **ویتامین** باید پرسیده شود.

۲- وجود **آرترالژی** و **میالژی** قبل از زردی به نفع **هپاتیت ویروسی** یا **دارویی** است.

۳- **زردی** به همراه **درد ناگهانی و شدید RUQ** و **لرز** به نفع **سنگ کلدوک** و **کلانژیت صعودی** است.

▣ معاینه بالینی

۱- **آتروفی عضلات تمپورال و پروگزیمال اندام‌ها** به نفع **کانسر پانکراس** یا **سیروز** است.

۲- **خال عنکبوتی، ژنیکوماستی، اریتم کف دست، بزرگی غدد پاروتید، آتروفی بیضه و کنترکچر دوپویترن** به نفع **سیروز پیشرفته الکلی** و گاه سایر علل **سیروز** می‌باشند.

۳- **بزرگی غدد لنفاوی سوپراکلاویکولر چپ (لنف‌نود ویرشو)** یا **ندول‌های اطراف ناف (ندول Sister Mary Joseph)**، مطرح‌کننده **بدخیمی شکمی** است.

۴- **اتساع JVP** حاکی از **نارسایی قلب راست و احتقان کبدی** می‌باشد.

۵- **پلورال افیوژن سمت راست** در **سیروز پیشرفته** مشاهده می‌گردد.

۶- **بزرگ شدن لوب چپ کبد** که در زیر **زائده گزیفوئید** لمس می‌شود، به نفع **سیروز** است.

۷- **کبد بزرگ و تندر** ممکن است حاکی از **هپاتیت ویروسی** یا **الکلی** یا **فرآیندهای انفیلتراتیو** مثل **آمیلوئیدوز** باشد.

۸- **تندرنس RUQ** به همراه **قطع تنفس در دم (نشانه مورفی)** در **کله‌سیستیت حاد** مشاهده می‌گردد.

۹- وجود **آسیت** در همراهی با **زردی** به نفع **سیروز** یا **بدخیمی با انتشار به پریتوئن** است.

▣ **تست‌های آزمایشگاهی:** تست‌های اوّلیه که باید انجام شوند، عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- بیلی‌روبین توتال، مستقیم و غیرمستقیم

۲- آمینوترانسفرازهای کبدی (AST و ALT)

۳- آلکالن فسفاتاز

۴- PT و آلبومین سرم

● **آمینوترانسفرازها و آلکالن فسفاتاز:** آلکالن فسفاتاز، ALT و AST، بیماری‌های هپاتوسلولر و کلستاتیک را از هم افتراق می‌دهند.

۱- در **اختلالات هپاتوسلولر** افزایش **AST و ALT** بیشتر از آلکالن فسفاتاز است.

۲- در **اختلالات کلستاتیک**، افزایش **آلکالن فسفاتاز** بیشتر از ALT و AST می‌باشد.

● **آلبومین سرم:** آلبومین **پائین** به نفع یک **اختلال مزمن** مانند **سرطان** یا **سیروز** بوده در حالی که آلبومین **طبیعی** حاکی از یک **فرآیند حاد** مثل **هپاتیت ویروسی** یا **سنگ کلدوک** است.

● **PT:** طولانی شدن PT نشان‌دهنده **کمبود ویتامین K** به علل زیر می‌باشد:

۱- زردی درازمدت

۲- سوءجذب ویتامین K

۳- اختلال عملکرد کبدی

نکته اگر زمان PT با تزریق ویتامین K اصلاح نشود، حاکی از **آسیب شدید هپاتوسلولر** می‌باشد.

مثال **مرد ۶۵ ساله‌ای به دلیل زردی از یک ماه قبل مراجعه نموده است. در شرح حال هیچگونه سابقه بیماری‌های کبدی و سایر ارگان‌ها را نداشته است. در معاینه، وی به غیر از زردی یافته خاص دیگری ندارد. کدامیک از اقدامات زیر را جهت بررسی در ابتدا درخواست می‌کنید؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه زاهدان ـ تیر ۹۴)

الف) مارکرهای ویروسی هپاتیت B و C

ب) CT-Scan شکم با و بدون ماده حاجب خوراکی و وریدی

ج) سنجش بیلی‌روبین، AST، ALT و آلکالن فسفاتاز

د) سونوگرافی شکم

الف ب ج د

جدول ۱-۱۲. اختلالات هپاتوسلولر که می‌توانند موجب زردی شوند

▣ **هپاتیت ویروسی**
- هپاتیت A، B، C، D و E
- ویروس EBV
- ویروس CMV
- هرپس سیمپلکس

▣ **هپاتیت الکلی**

▣ **بیماری مزمن کبد و سیروز**

▣ **مسمومیت‌های دارویی**
- وابسته به دوز (قابل پیش‌بینی): استامینوفن
- ایدیوسنکراتیک (غیرقابل پیش‌بینی): ایزونیازید

▣ **بیماری ویلسون**

▣ **هپاتیت اتوایمیون**

▣ **توکسین‌های محیطی**
- قارچ آمانیتا فالوئیدس
- قارچ A.Verna
- آلکالوئیدهای پیرولیزیدین (چای جامائیکا)
- کاواکاوا
- وینیل کلرید

اختلالات هپاتوسلولر

▣ **اتیولوژی:** اختلالات هپاتوسلولر که می‌توانند موجب **زردی** شوند، عبارتند از:

● **بیماری ویلسون:** در **جوانان** (کمتر از ۴۰ سال) مشاهده می‌گردد. به کمک سنجش **سرولوپلاسمین** تشخیص داده می‌شود.

● **هپاتیت ویروسی:** سطح آمینوترانسفرازها بیشتر از **۵۰۰ U/L** بوده و سطح **ALT** معمولاً بیشتر یا حداقل مساوی با AST افزایش یافته است.

● **هپاتیت الکلی:** در هپاتیت الکلی، **AST** بیشتر افزایش پیدا می‌کند؛ به طوری که نسبت $\frac{AST}{ALT}$ حداقل ۲ به ۱ است. میزان AST به ندرت بیشتر از ۳۰۰ U/L است.

● **سیروز:** در سیروز سطح آمینوترانسفرازها ممکن است طبیعی یا اندکی بالا رفته باشد **(جدول ۱-۱۲)**.

نکته‌ای بسیار مهم بالا رفتن **کمتر از ۸ برابر** AST و ALT هم در اختلالات هپاتوسلولر و هم در اختلالات کلستاتیک رخ می‌دهد ولی افزایش **۲۵ برابری** آمینوترانسفرازها فقط در **اختلالات هپاتوسلولر** دیده می‌شود.

▣ **تست‌های آزمایشگاهی:** در اختلالات هپاتوسلولر باید آزمایشات زیر جهت بررسی بیماری‌های فوق‌الذکر انجام شود.

۱- جهت بررسی **هپاتیت ویروسی** باید تست‌های زیر انجام شود:

الف) HAV IgM Ab

ب) HBsAg و HBc IgM Ab

ج) HCV-RNA

د) بسته به شرایط بیمار HEV IgM Ab

۲- ممکن است بررسی از نظر **هپاتیت D**، **ویروس CMV** و **EBV** لازم باشد.

۳- بررسی **ANA**، **آنتی‌بادی ضد عضله صاف (SMA)** و **ایمونوگلبولین‌های اختصاصی** جهت تشخیص **هپاتیت اتوایمیون**

▣ واکنش‌های دارویی: گروهی از داروها به صورت **غیروابسته به دوز** یا **وابسته به دوز (ایدیوسنکراتیک)** موجب آسیب هپاتوسلولر می‌شوند که به صورت زیر تقسیم می‌گردند:

● **وابسته به دوز:** مسمومیت با استامینوفن

● **غیروابسته به دوز (ایدیوسنکراتیک):** ایزونیازید

مثال **بیمار ۴۵ ساله‌ای با زردی، بی‌حالی، ضعف از ۲ هفته پیش مراجعه کرده است. در سونوگرافی، مجاری صفراوی طبیعی است و کبد متورم می‌باشد. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:**

ALT = 1500 IUIL, AST = 1200 IUIL

ALK-P = Normal, WBC = 8000

Total Bili = 8 mg/dl, Bili D = 5 mg/dl

کدام تشخیص کمتر محتمل است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۳)*

الف) هپاتیت ویروسی ب) هپاتیت الکلی

ج) هپاتیت اتوایمیون د) هپاتیت دارویی

توضیح: در بیماری الکلی کبد، AST بیشتر از ALT افزایش می‌یابد؛ به طوری که نسبت $\frac{AST}{ALT}$ حداقل ۲ به ۱ است؛ در حالی که در Case مورد نظر سئوال ALT بیشتر افزایش یافته است.

الف ب ج د

اختلالات کلستاتیک

▣ افتراق کلستاز خارج کبدی از داخل کبدی: بهترین روش برای افتراق انواع کلستاز در قدم اوّل، **سونوگرافی** است. اگر در سونوگرافی، **اتساع مجاری صفراوی** دیده شود حاکی از **کلستاز خارج کبدی** است؛ در حالی که اگر اتساع مجاری صفراوی مشاهده نشود، نشان‌دهنده **کلستاز داخل کبدی** می‌باشد.

نکته علل نتایج منفی کاذب سونوگرافی عبارتند از: **انسداد نسبی CBD، سیروز و کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)**

▣ کلستاز داخل کبدی: بیماری‌هایی که موجب کلستاز داخل کبدی می‌شوند در زیر توضیح داده شده‌اند:

● **هپاتیت ویروسی:** هپاتیت B و C می‌توانند موجب **هپاتیت کلستاتیک فیبروزان** شوند. در بیمارانی هم که تحت **پیوند عضو** قرار می‌گیرند، هپاتیت کلستاتیک فیبروزان گزارش گردیده است.

توجه هپاتیت E، A، الکلی، هپاتیت ناشی از CMV و EBV هم می‌توانند موجب اختلال کلستاتیک کبدی بشوند.

● **داروها:** داروهایی که می‌توانند موجب کلستاز داخل کبدی شوند، عبارتند از:

۱- استروئیدهای آنابولیک و OCP (شایعترین)

۲- کلرپرومازین، ایمی‌پرامین، تولبوتامید، سولینداک، اریترومایسین، سایمتیدین، کوتریموکسازول، آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلینی (آمپی‌سیلین، دی‌کلوگزاسیلین و کلاولانیک اسید) می‌توانند سبب هپاتیت کلستاتیک بشوند.

۳- برخی از داروها موجب **کلستاز مزمن** می‌شوند که علی‌رغم قطع زودهنگام دارو، فیبروز پیشرونده ایجاد می‌شود. **کلرپرومازین** و **پروکلرپرازین** موجب کلستاز مزمن می‌گردند.

● **کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC):** در ۷۵٪ موارد در همراهی با بیماری‌های التهابی روده (IBD) دیده می‌شود. این بیماری موجب تخریب **مجاری صفراوی بزرگ** می‌شود. تشخیص به کمک **MRCP** یا **ERCP** بوده که **تنگی‌های سگمنتال پاتوگنومونیک** را نشان می‌دهند.

● **کلانژیت صفراوی اوّلیه (۱۰۰٪ امتحانی):** اکثراً **زنان** را مبتلا نموده و یک بیماری اتوایمیون است. تشخیص این بیماری به کمک **شناسایی آنتی‌بادی ضدمیتوکندریال (AMA)** است که در ۹۵٪ بیماران مثبت می‌باشد. تخریب پیشرونده **مجاری صفراوی داخل لوبولی (Intralobular)** دیده می‌شود.

توجه Case تیپیک کلانژیت صفراوی اوّلیه، یک **خانم** بوده که با **خارش و خستگی** مراجعه کرده است و **AMA** مثبت می‌باشد.

● **کلستاز حاملگی:** در **سه ماهه دوّم و سوّم** حاملگی ایجاد شده و پس از زایمان بهبود می‌یابد. کلستاز در این بیماران با مصرف **استروژن**، تشدید می‌گردد. اتیولوژی آن نامعلوم است ولی احتمالاً ارثی می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **کلستاز در ICU:** اختلالات زیر می‌توانند موجب کلستاز در بیماران بستری در ICU شوند:

۱- سپسیس

۲- تغذیه به روش TPN

۳- هپاتیت ایسکمیک (شوک کبدی)

● **سندرم‌های پارانئوپلاستیک:** گروهی از بدخیمی‌ها، سندرم پارانئوپلاستیک آنها به صورت کلستاز است، این بدخیمی‌ها، عبارتند از: **بیماری هوچکین، کانسر مدولری تیروئید، سرطان سلول کلیوی، سارکوم کلیه، لنفوم T-cell، کانسر پروستات و برخی از کانسرهای گوارشی**

توجه به کلستاز داخل کبدی در جریان سرطان سلول کلیوی، **سندرم Stauffer** گفته می‌شود.

● **بیماری‌های عفونی**

۱- مالاریا: در مالاریای شدید ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم، زردی رخ می‌دهد که ترکیبی از هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم ناشی از همولیز و یرقان ناشی از کلستاز و آسیب هپاتوسلولر است.

۲- لپتوسپیروز: در لپتوسپیروز شدید که به آن **سندرم Weil's** گفته می‌شود، زردی، نارسایی کلیوی، تب، سردرد و میالژی رخ می‌دهد.

● **سایر علل:** TPN، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)، آنمی سیکل سل و نارسایی قلبی از سایر علل زردی‌های کلستاتیک هستند.

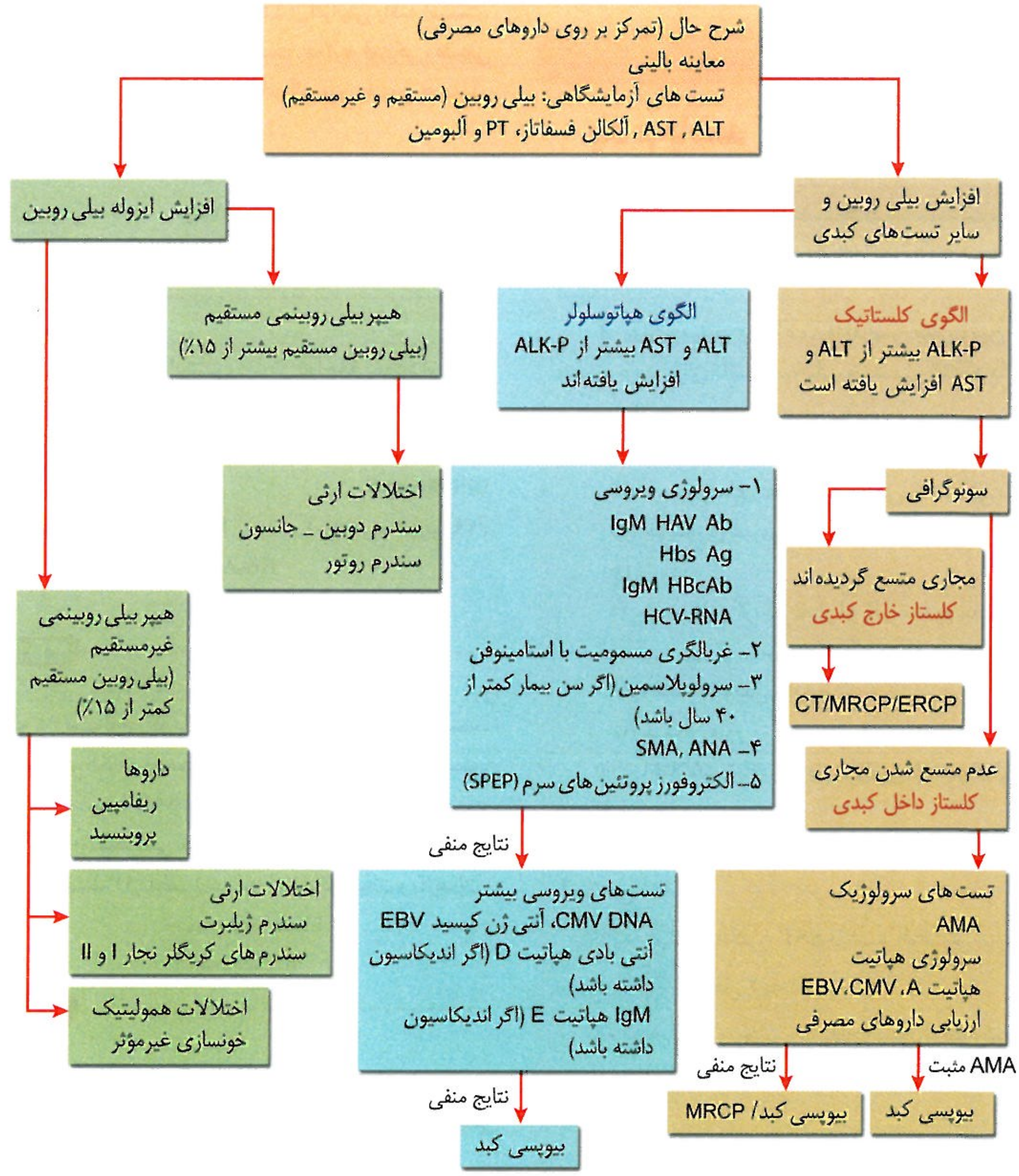
▣ کلستاز خارج کبدی: اختلالات بدخیم و خوش‌خیم موجب کلستاز خارج کبدی می‌شوند که در زیر توضیح داده شده‌اند:

● **اختلالات بدخیم:** کانسرهای پانکراس، کیسه صفرا، آمپولری و کلانژیوکارسینوم در این گروه قرار دارند. کلانژیوکارسینوم با کلانژیت اسکلروزان اوّلیه همراهی دارد. کارسینوم آمپولری با زردی بی‌علامت تظاهر می‌یابد.

● **سنگ کلدوک:** شایعترین علت کلستاز خارج کبدی است.

● **کلانژیت مرتبط با IgG4:** به کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهد.

● **کلانژیوپاتی ناشی از ایدز (۱۰۰٪ امتحانی):** به علت عفونت اپی‌تلیوم مجاری صفراوی با **CMV** یا **کریپتوسپوریدیا** ایجاد می‌شود. این بیماران با **افزایش شدید آلکالن فسفاتاز (میانگین ۸۰۰)** در حالی که **بیلی‌روبین سرم** تقریباً **طبیعی** است، تظاهر می‌یابند. در کلانژیوگرافی، شبیه به **کلانژیت اسکلروزان اوّلیه (PSC)** هستند. در این بیماران، زردی وجود ندارد.



شکل ۱-۱۲. الگوریتم نحوه برخورد با زردی (**۱۰۰٪ امتحانی**)

▣ **تست‌های تشخیصی:** هنگامی که با سونوگرافی، کلستاز خارج کبدی تشخیص داده شده، برای تشخیص محل انسداد به اقدامات تشخیصی دیگری لازم است که عبارتند از: CT-scan، MRCP، ERCP و سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)

● **ERCP:** استاندارد طلایی برای تشخیص **سنگ کلدوک** بوده که امکان مداخله درمانی و خارج کردن سنگ و کارگذاری استنت را هم فراهم می‌نماید.

● **MRCP:** در موارد که احتمال مداخله درمانی کمتر است، از **MRCP** به جای ERCP به عنوان تست تشخیصی اوّلیه استفاده می‌شود.

● **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** در تشخیص انسداد صفراوی، حساسیت و ویژگی برابر با MRCP دارد؛ همچنین امکان بیوپسی نیز با آن وجود دارد.

مثال **زن باردار نولی پاری به علت خارش شدید در ابتدای سه ماهه سوم حاملگی مراجعه نموده است. آزمایشات به قرار زیر است:**

Bili T: 2.5, Bili D:1

AST:131, ALT:195

ESR: Normal, PT:Normal

PLT: 310000

HCV Ab, HBsAg, IgM HAVAb: Negative

کدام تشخیص برای این بیمار محتمل‌تر است؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه اردبیل ـ تیر۹۴)

الف) کبد چرب حاملگی
ب) کلستاز داخل کبدی حاملگی
ج) هپاتیت B در دوره پنجره
د) هپاتیت اتوایمیون

الف ب ج د

مثال خانم ۱۹ ساله‌ای از ۴ قبل آنزیم‌های کبدی افزایش یافته است. سابقه بیماری در گذشته و مصرف دارویی نداشته است. معاینه فیزیکی، طبیعی می‌باشد. ALT=120 و AST=150 بوده و ALK-P و آلبومین طبیعی هستند. انجام کدامیک از آزمایشات زیر ضرورت کمتری دارد؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۲)

الف) HBsAg
ب) ANA و SMA
ج) فریتین و درصد اشباع ترانسفرین
د) IgM HAV Ab

الف ب **ج** د

مثال خانمی ۵۲ ساله به علت ایکتـر و خارش مراجعه نموده است. سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی است. در آزمایشات:

AST:50, ALT:60, ALK-P:1300, Bili total:10

Bili direct:9

می‌باشد. اوّلین اقدام تشخیص بعدی چیست؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۹۹)*

الف) AMA
ب) HBsAg
ج) HCV Ab
د) ERCP

الف ب ج د

مثال بیمار خانم ۴۵ ساله‌ای که با خارش به شما مراجعه کرده است. در بررسی‌های انجام شده، آلکالن فسفاتاز و GGT بالا گزارش شده است. سونوگرافی شکم نرمال است. AMA (آنتی میتوکندریال آنتی بادی) مثبت می‌باشد. در این مرحله اقدام تشخیصی مناسب کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) ERCP
ب) Liver Biopsy
ج) MRCP
د) Abdominal

الف **ب** ج د

مثال آقای ۵۴ ساله با آلکالن فسفاتاز مساوی با ۶۲۵ (نرمال کمتر از ۲۵۰) و ALT معادل ۸۰ (نرمال کمتر از ۴۰) که سایر بررسی‌ها نرمال است. اقدام بعدی کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) MRCP
ب) ERCP
ج) اندوسونوگرافی
د) سونوگرافی مجاری صفراوی

الف ب ج **د**

مثال خانم ۴۰ ساله بدون سابقه بیماری یا مصرف داروی خاص به دنبال زردی مراجعه کرده است. در آزمایشات همراه AST=70 و Billirubin direct=6 و Billirubin Total = 8 و ALT = 85 و ALP = 980 و GGT بالا گزارش شده است. جهت ایشان سونوگرافی انجام شد که مجاری داخل و خارج کبدی طبیعی گزارش شد. در این مرحله انجام کدامیک از اقدامات زیر کمترین اولویت را دارد؟ *(پرانترنی میان دوره ـ آبان ۱۴۰۰)*

الف) اندازه‌گیری AMA
ب) بیوپسی کبد
ج) بررسی از نظر HAV
د) بررسی از نظر EBV

توضیح: با توجه به **الگوریتم ۱-۱۲**

الف **ب** ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- اگر **اسکلرا** زرد باشد، میزان بیلی‌روبین سرم حداقل **3 mg/dl** است.

۲- **بیلی‌روبینوری** حاکی از افزایش **بیلی‌روبین کنژوگه** است؛ به همین جهت برای تأئید هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه باید بیلی‌روبین ادرار سنجیده شود.

۳- علل **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه ایزوله (تنها)**، عبارتند از:

الف) بیماری‌های همولیتیک (ارثی و اکتسابی)

ب) خونسازی غیرمؤثر

ج) داروها

د) سندرم‌های کریگلر نجار I و II و سندرم ژیلبرت

۴- علل **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه ایزوله**، عبارتند از:

الف) سندرم دوبین جانسون

ب) سندرم روتور

۵- در **اختلالات هپاتوسلولر**، افزایش **AST** و **ALT** بیشتر از آلکالن فسفاتاز است.

۶- در **اختلالات کلستاتیک**، افزایش **آلکالن فسفاتاز** بیشتر از ALT و AST می‌باشد.

۷- در هپاتیت الکلی، **AST** بیشتر افزایش می‌یابد؛ به طوری که نسبت $\frac{AST}{ALT}$ حداقل ۲ به ۱ است.

۸- در هپاتیت ویروسی، سطح آمینوترانسفرازها **بیشتر از 500 U/L** بوده و سطح **ALT** معمولاً بیشتر یا حداقل مساوی با AST افزایش یافته است.

۹- اوّلین قدم در اختلالات کلستازی، **سونوگرافی** است. اگر در سونوگرافی، **اتساع مجاری صفراوی** دیده شود حاکی از **کلستاز خارج کبدی** است؛ در حالی که اگر اتساع مجاری صفراوی مشاهده نشود، نشان‌دهنده **کلستاز داخل کبدی** می‌باشد.

۱۰- **استروئیدهای آنابولیک** و **OCP** شایعترین علل دارویی کلستاز داخل کبدی هستند.

۱۱- کلانژیت صفراوی اوّلیه، اکثراً **زنان** را مبتلا می‌کند. Case تیپیک **کلانژیت صفراوی اوّلیه**، یک **خانم** بوده که با **خارش و خستگی** مراجعه می‌کند و **AMA** مثبت است. نام قدیمی کلانژیت صفراوی اوّلیه، **سیروز صفراوی اوّلیه** بود.

۱۲- **کلستاز حاملگی** در **سه ماهه دوّم و سوّم** حاملگی ایجاد می‌شود و پس از زایمان بهبود می‌یابد. کلستاز در این بیماران با مصرف **استروژن** شدت می‌یابد.

۱۳- در کلانژیوپاتی ناشی از ایدز، **آلکالن فسفاتاز**، شدیداً افزایش می‌یابد **(میانگین ۸۰۰)** در حالی‌که بیلی‌روبین سرم تقریباً **طبیعی** است. در این بیماران، زردی وجود ندارد.

۱۳ هیپربیلی‌روبینمی‌ها

هاریسون ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۳

- **درصد سئوالات فصل ۱۳ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۹۶٪**
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):**

۱ـ علل هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم و مستقیم، ۲ـ سندرم ژیلبرت (۱۰۰٪ امتحانی)، ۳ـ سندرم دوبین جانسون، ۴ـ سندرم روتور

متابولیسم بیلی‌روبین

بیلی‌روبین محصول نهایی تخریب هِم است. ۷۰ تا ۹۰٪ بیلی‌روبین از تخریب هموگلوبین در RBCهای پیر تولید می‌شود. بیلی‌روبین تولید شده در بافت‌های محیطی به علت نامحلول بودن در آب با اتصال به آلبومین به کبد منتقل می‌شود. بیلی‌روبین در کبد به کمک آنزیم **UDP - گلوکورونیل ترانسفراز (UGT1A1)** به بیلی‌روبین کنژوگه تبدیل می‌شود که در آب محلول است.

بیلی‌روبین کنژوگه بعد از ترشح به صفرا وارد دئودنوم می‌شود. مقداری از آن در مدفوع دفع شده و مقدار بیشتری در ایلئوم و کولون به اُوروبیلینوژن (ماده‌ای بی‌رنگ و محلول در آب) تبدیل می‌گردد. **اُوروبیلینوژن** از روده جذب شده و از طریق ورید پورت وارد کبد شده و مجدداً به صفرا ترشح می‌شود (سیکل انتروهپاتیک). بیلی‌روبین غیرکنژوگه وارد روده نمی‌شود.

نکته بیلی‌روبین کنژوگه در **ادرار** ترشح شده و از طریق **کلیه** دفع می‌شود ولی بیلی‌روبین غیرکنژوگه در ادرار ترشح نمی‌شود، به همین دلیل در مبتلایان به هیپربیلی روبینمی کنژوگه، در صورت وجود **نارسایی کلیه**، زردی شدت می‌یابد.

هیپربیلی‌روبینمی‌های غیرکنژوگه

افزایش تولید بیلی‌روبین

▣ **همولیز:** تخریب اریتروسیت‌ها می‌تواند موجب هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شود که غالباً در حضور عملکرد طبیعی کبدی، **خفیف** بوده و معمولاً از ۴ mg/dL بیشتر نمی‌شود. مقادیر بالاتر، نشان‌دهنده اختلال عملکرد کبد می‌باشند. همولیز **طولانی‌مدت** ممکن است موجب رسوب نمک‌های بیلی‌روبین در کیسه صفرا و مجاری صفراوی و ایجاد **سنگ کیسه صفرا** شود که قسمت اعظم این سنگ‌ها به جای کلسترول از بیلی‌روبین ساخته شده است.

یادآوری مشخصات هیپربیلی‌روبینمی در همولیز، عبارتند از:

۱- معمولاً هیپربیلی‌روبینمی از **4mg/dl** بیشتر نیست.

۲- هیپربیلی‌روبینمی از نوع **غیرکنژوگه** بوده و **بیلی‌روبین مستقیم (دایرکت) کمتر یا مساوی ۱۵٪ بیلی‌روبین توتال** است.

▣ **اریتروپویزیس (خونسازی) غیرمؤثر:** اریتروسیت‌ها در طی اریتروپویزیس مقداری از هموگلوبین را از دست داده و موجب تولید مقدار اندکی بیلی‌روبین می‌شوند. حال در اختلالاتی مانند **تالاسمی ماژور، آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود فولات یا ویتامین B12، پورفیری اریتروپویتیک مادرزادی، مسمومیت با سرب و انواع آنمی‌های دیس‌اریتروپویتیک مادرزادی و اکتسابی**، تولید بیلی‌روبین در اثر خونسازی غیرمؤثر افزایش می‌یابد. این اختلالات موجب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیفی** می‌شوند.

نکته در **انفارکتوس‌های وسیع بافتی یا هماتوم‌های بزرگ**، تخریب هموگلوبین می‌تواند موجب ایجاد هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه گذرا شود.

مثال **بیمار خانم ۲۵ ساله با شرح حال ضعف، بی‌حالی و تیره شدن رنگ ادرار مراجعه کرده است. در معاینه ایکتریک است و یافته قابل توجه دیگری ندارد و آزمایش‌های بیمار یافته‌های زیر وجود دارد:**

Bilirubin: 4mg/dL (Direct: 0.6), AST: 60IU/L (Normal < 40)

ALT: 30 IU/L (Normal < 40), LDH: 2500 IU/L (Normal <400)

WBC: 11000/micL, Hb: 8.5g/dL

محتمل‌ترین علت برای هیپربیلی‌روبینمی بیمار کدام است؟

(پرانترنی ـ اسفند ۹۰)

الف) ژیلبرت
ب) کریگلر نجار تیپ ۲
ج) سندرم روتور
د) همولیز

الف ب ج **د**

مثال **آقای ۲۳ ساله‌ای با زردی که از مدت‌ها پیش به صورت متناوب داشته است به شما مراجعه کرده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی Bilirubin total= 6 mg/dl و Bilirubin direct= 0.24mg/dl می‌باشد. در مورد نامبرده کدامیک از تشخیص‌های زیر بیشتر مطرح است؟**

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) سندرم روتور — ب) سندرم دوبین - جانسون

ج) کریگلر - نجار نوع ۲ — د) کمبود G6PD

الف ب ج **د**

کاهش کلیرانس کبدی بیلی‌روبین

▣ **کاهــش برداشــت (Uptake) کبدی:** هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه در سـندرم ژیلبرت، به علت **کاهش Uptake کبدی بیلی‌روبین** است. **داروهای متعددی** نیز می‌توانند از برداشت کبدی بیلی‌روبین جلوگیری کنند. این داروها عبارتند از: **فلاواسـپیدیک اسید**[1]، **نووبیوسـین**[2]، **ریفامپین و داروهای حاجب کله‌سیسـتوگرافی**. هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه ایجاد شده توسط این داروها، با قطع دارو برطرف می‌شود.

▣ **اختلال در کنژوگاسیون**

● **زردی فیزیولوژیـک نـوزادان:** از جملـه ایــن اختــلالات می‌توان به **زردی فیزیولوژیک نوزادان** و همچنین **برخی اختلالات اکتسابی کنژوگاسیون بیلی‌روبیـن** اشـاره کـرد. در نـوزادان بـه علت پائیـن بودن سـطح آنزیم **UGT1A1 (UDP گلوکورونیل ترانسـفراز)** و کامـل نبودن فلور نرمال روده که بیلی‌روبین را به اوروبیلینوژن تبدیل می‌کند، **چرخه انتروهپاتیک (کبدی - روده‌ای) بیلی‌روبیـن غیرکنژوگه** برقـرار می‌گردد و اغلب نـوزادان در بین روزهای ۲ تا ۵ تولد دچار **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف (۵-۱۰ mg/dL)** می‌شوند. در این موارد هیپربیلی‌روبینمی از نوع **غیرکنژوگه** است.

توجه **افزایش سریع بیلی‌روبین غیرکنژوگه** یا بیلی‌روبین **بیشتر از ۲۰mg/dL** موجب افزایش ریسک **آنسـفالوپاتی ناشـی از بیلی‌روبین (کرن‌ایکتروس)** می‌شود. در این حالت، بیلی‌روبین از BBB عبور کرده و در **گانگلیون‌های بازال** و سایر بخش‌های مغز رسوب می‌کند. کرن‌ایکتروس می‌تواند موجب **نقائص نورولوژیک** و **مرگ** شـود. برای درمان از **فتوتراپی** یا **تعویض خون** اسـتفاده می‌شود.

● **اختلالات اکتسابی کنژوگاسـیون:** اختلالات اکتسابی کنژوگاسیون بیلی‌روبیـن در **هپاتیـت پیشـرفته** و **سـیروز** و همچنین در اثـر مصرف برخی داروها مثل **پرگناندیول**، **نووبیوسـین**، **کلرآمفنیکل**، **جنتامایسین** و **آتازاناویر** رخ می‌دهد. این داروها موجب **مهار فعالیت UGT1A1** می‌شوند.

● **زردی شیرمادر:** زردی شـیر مادر در اثر اسیدهای چرب موجود در شیر مادر (و نه سرم مادر) که موجب مهار کنژوگاسیون بیلی‌روبین می‌شوند، ایجاد می‌گردد. همچنین ممکن است در این نوزادان، **چرخه انتروهپاتیک بیلی‌روبین** افزایش یافته باشد.

اختلالات ارثی کنژوگاسیون بیلی‌روبین

سندرم کریگلر - نجار نوع I

▣ **تعریف:** سـندرم کریگلر - نجـار نوع I (CN-I)، بـا **هیپربیلی‌روبینمی شـدید غیرکنژوگه** در حدود **۲۰-۴۵ mg/dL**، که در دوره نوزادی ظاهر شـده و تا آخر عمر باقی می‌ماند، مشخص می‌شود. نحوه توارث این بیماری **اتوزومال مغلوب** دارد.

▣ **یافته‌های بالینی و آزمایشـگاهی:** مقدار **آمینوترانسـفرازهای کبدی** و **آلکالن فسـفاتاز** در این بیماران **طبیعی** اسـت و هیچ شواهدی از همولیز وجود نـدارد. بیوپسـی کبد نیز طبیعـی بوده، تنهـا در برخی از موارد ممکن است توپی‌های صفراوی[3] در کانالیکول‌های صفراوی مشاهده شوند.

۱- گلوکورونیدهای بیلی‌روبین در صفرای بی‌رنگ این بیماران وجود ندارد و UGT1A1 در بافت کبدی این بیماران فاقد فعالیت است.

۲- فعالیت UGT1A1 و غلظت بیلی‌روبین سرم، به درمان با **فنوباربیتال** یا سایر القاءکننده‌های آنزیمی جواب نمی‌دهد.

۳- از آنجایی که اختلال در کنژوگاسیون وجود دارد، بیلی‌روبین غیرکنژوگه در پلاسما جمع شده و از طریق مسـیرهای فرعی دفع می‌شود، بنابراین میزان **اوروبیلینوژن در مدفوع کاهش یافته و بیلی‌روبین در ادرار وجود ندارد.**

۴- از آنجایی که **گلوکورونیداسـیون استروژن** با واسطه UGT1A1 انجام می‌گیرد، لذا در مبتلایان به CN-I دچار اختلال می‌باشد.

۵- تا قبل از آنکه **فتوتراپی** جهت درمان زردی نوزادان به کار برده شـود، اغلب مبتلایان به دلیل ابتلا به **کرن ایکتروس** در دوره نوزادی یا ابتدای کودکی می‌مردند. در حال حاضر تعداد کمی از بیماران بدون آسـیب نورولوژیک شدید به سن بلوغ می‌رسند.

▣ **درمان:** تنها درمان ایــن بیماران، **پیوند کبد** اسـت و در صورت عدم انجـام آن، بیماران به دنبال یک بیماری تب‌دار دچار آنسـفالوپاتی ناشـی از بیلی‌روبین (کرن‌ایکتروس) شده و در نهایت فوت می‌کنند.

سندرم کریگلر - نجار نوع II (CN-II)

این بیماری با **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شدید** همراه با **تست‌های کبدی و بیوپسـی کبد طبیعـی و فقدان همولیز** تظاهر می‌یابد. تفـاوت این بیماری با نوع I آن در موارد زیر می‌باشد:

۱- میزان متوسط بیلی‌روبین در CN-II **پائین‌تر** است **(کمتر یا مساوی با ۲۰)**.

۲- CN -II به ندرت موجب کرن ایکتروس می‌شود.

۳- صفـرا **پُررنـگ** اسـت (در حالـی کـه در CN-I بی‌رنگ می‌باشـد) و گلوکورونیدهـای بیلی‌روبین وجود دارند. میـزان **منوگلوکورونیدها** نیز بالا رفته است.

۴- UGT1A1 غالباً در کبد وجود دارد ولی میزان آن کم شـده اسـت (به طور تیپیک مساوی یا کمتر از ۱۰٪ نرمال).

۵- معمولاً هیپربیلی‌روبینمی در موقع **شـیرخوارگی** کشـف می‌شود ولی در برخی موارد ممکن است بعدها تشخیص داده شود.

● **تشـخیص:** در CN-II نیـز ماننـد CN-I، اختـلال در کنژوگاسـیون ترکیباتی نظیر **سالیسـیلامید و منتـول** نیز وجود دارد. بـرای افتراق CN-II از CN-I، به بیمار **فنوباربیتال** داده می‌شود. بیماران مبتلا به CN-II در پاسخ به **فنوباربیتال، کاهش بیشـتر از ۲۵٪ در میـزان بیلی‌روبین** پیدا می‌کنند. معمولاً غلظت بیلی‌روبین در پاسـخ به فنوباربیتال به حد نرمال نمی‌رسـد و در حدود ۳-۵ mg/dL باقی می‌ماند.

● **درمان:** درمـان با **فنوباربیتال** اندیکاسـیون دارد. بهتر اسـت یک دوز هنگام خواب مصرف شود.

1- Flavaspidic acid

2- Novobiocin

3- Bile plugs

جدول ۱-۱۳. ویژگی‌های افتراق‌دهنده سندرم‌های ژیلبرت و کریگلر-نجار

ویژگی	سندرم کریگلر-نجار: تیپ I	سندرم کریگلر-نجار: تیپ II	سندرم ژیلبرت
▣ میزان بیلی‌روبین توتال mg/dL	۴۵-۱۸ (معمولاً بیش از ۲۰)	۲۵-۶ (معمولاً کمتر یا مساوی ۲۰)	کمتر یا مساوی ۴ در حالت غیرناشتا یا فقدان همولیز
▣ تست‌های روتین کبدی	طبیعی	طبیعی	طبیعی
▣ پاسخ به فنوباربیتال	پاسخ نمی‌دهد	کاهش بیلی‌روبین بیش از ۲۵٪	کاهش بیلی‌روبین تا حد طبیعی
▣ کرن ایکتروس	شایع	نادر	هرگز وجود ندارد
▣ بافت‌شناسی کبد	طبیعی	طبیعی	معمولاً طبیعی، در بعضی موارد افزایش پیگمان لیپوفوشین
▣ مشخصات صفرا			
• رنگ	رنگ پریده یا بی‌رنگ	پیگمانته	رنگ تیره طبیعی
• اجزاء بیلی‌روبین	بیش از ۹۰٪ غیرکنژوگه	بخش اعظم منوکنژوگه (میانگین: ۵۷٪)	عمدتاً دی‌کنژوگه اما منوکنژوگه هم افزایش یافته (میانگین ۲۳٪)
▣ فعالیت بیلی‌روبین UDP گلوکورونوئیل ترانسفراز	معمولاً وجود ندارد (در بعضی بیماران تا حد ناچیزی وجود دارد)	واضحاً کاهش یافته (صفر تا ۱۰٪ میزان طبیعی)	کاهش یافته (۳۳-۱۰٪ میزان طبیعی)
▣ توارث (همگی اتوزومال)	مغلوب	عمدتاً مغلوب	موتاسیون‌های Missense: ۷ تا از ۸ مورد گزارش شده، غالب بوده است و یکی مغلوب

مثال مرد ۳۲ ساله‌ای با زردی اسکلرا مراجعه کرده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

AST=15 IU/L, ALT=17 IU/L

ALK-P=130 IU/L, Bili total=8 mg/dl (Indirect=7.8 mg/dl)

پس از مصرف فنوباربیتال، بیلی‌روبین توتال به ۴ mg/dl کاهش می‌یابد.

تشخیص این بیمار چیست؟ *(ارتقاء داخلی - تیر ۱۴۰۱)*

الف) کریگلر - نجار نوع I ب) کریگلر - نجار نوع II

ج) سندرم ژیلبرت د) سندرم دوبین جانسون

الف ب ج د

سندرم ژیلبرت (۱۰۰٪ امتحانی)

▣ **تعریف:** سندرم ژیلبرت یک **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف** همراه با تست‌های بیوشیمیایی کبدی طبیعی و بافت‌شناسی طبیعی کبد (البته در برخی بیماران افزایش متوسط **لیپوفوشین** وجود دارد) می‌باشد.

▣ **اپیدمیولوژی:** سندرم ژیلبرت یک بیماری شایع است (حدود ۸٪ افراد جامعه). میزان ابتلاء **مردان** نسبت به زنان در بررسی‌های متعدد از ۱/۵ به ۱ تا بیش از ۷ به ۱ گزارش گردیده است (**شکل ۱-۱۳**).

▣ **اتیولوژی و پاتوژنز:** دو مکانیسم اصلی موجب ایجاد هیپربیلی‌روبینمی در ژیلبرت می‌شوند که عبارتند از:

۱- کاهش فعالیت آنزیم UGT1A1 (UDP گلوکورونیل ترانسفراز) در این بیماری که به طور متوسط میزان فعالیت آنزیم به ۱۰ تا ۳۵٪ حد طبیعی می‌رسد.

۲- کاهش کلیرانس بیلی‌روبین توسط کبد در حد $\frac{1}{3}$ میزان طبیعی

توجه مصرف **فنوباربیتال**، بیلی‌روبین سرم و کلیرانس کبدی آن را به حد طبیعی می‌رساند و در صورت عدم بهبود فعالیت UGT1A1 با مصرف فنوباربیتال وجود یک نقص اضافی مطرح می‌گردد.

نکته‌ای بسیار مهم غلظت سرمی بیلی‌روبین در ژیلبرت معمولاً **کمتر از 3mg/dL** می‌باشد؛ اگرچه مقادیر کمتر و بیشتر هم شایع است.

▣ **عوامل شعله‌ور کننده:** **استرس، خستگی، نوشیدن الکل، کاهش دریافت انرژی و بیماری‌های همراه** موجب افزایش بیلی‌روبین در مبتلایان به ژیلبرت می‌شود؛ در صورتی که مصرف عوامل محرک فعالیت آنزیم و افزایش دریافت انرژی میزان بیلی‌روبین سرم را کاهش می‌دهند.

نکته سندرم ژیلبرت اکثراً در **سنین بلوغ** یا مدت کوتاهی بعد از آن تشخیص داده می‌شود.

▣ **نحوه افتراق ژیلبرت از افراد سالم:** میزان تغییرات بیلی‌روبین پلاسما با انجام تست‌های تحریکی مانند **۴۸ ساعت گرسنگی** و یا تجویز **اسید نیکوتینیک وریدی** در تشخیص ژیلبرت کمک‌کننده است.

▣ **متابولیسم داروها در ژیلبرت:** دفع بسیاری از ترکیبات آلی که از طریق گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند و نیز متابولیسم اکسیداتیو داروها در مبتلایان به ژیلبرت **طبیعی** است. تنها موارد استثنایی در مورد متابولیسم دارویی در ژیلبرت در رابطه با متابولیسم یک عامل ضدتومور به نام **ایرینوتکان (CPT-11)** می‌باشد که متابولیت فعال آن اختصاصاً توسط آنزیم **UDP-گلوکورونوزیل ترانسفراز** گلوکورونیده می‌شود و مصرف CPT-11 در مبتلایان به ژیلبرت همراه با مواردی از **مسمومیت، اسهال مقاوم و سرکوب مغز استخوان** بوده است.

سایر داروها که در بعضی موارد مبتلایان به سندرم ژیلبرت دفع غیرطبیعی داشته‌اند، عبارتند از: **استامینوفن، ریفامایسین، تولبوتامید، منتول، استرادیول بنزوات**. اگرچه بروز عوارض بالینی خاصی از مصرف این داروها گزارش نشده ولی مصرف این داروها و عواملی که عمدتاً از طریق گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند، در مبتلایان به ژیلبرت باید با **احتیاط** انجام شود.

نکته مصرف داروهای مهارکننده پروتئاز که در درمان عفونت HIV به کار می‌روند مانند **ایندیناویر** و **آتازاناویر**، می‌تواند در مبتلایان به سندرم ژیلبرت با مهار UGT1A1، هیپربیلی‌روبینمی ایجاد نماید.

مثال آقای جوان ۱۷ ساله‌ای، **چند روز قبل از امتحانات آخر ترم، به علت نفخ و تهوع خفیف با آزمایشات زیر مراجعه کرده است.**

ALT=18, AST=16, ALP=187, Bil T=3.3, Bil D=0.4

کدام گزینه در مورد ایشان را باید انتخاب کنید؟ *(پرانترنی میان‌دوره - خرداد ۱۴۰۰)*



شکل ۱-۱۳. زردی اسکلرا در سندرم ژیلبرت

الف) سونوگرافی کبد درخواست می‌کنیم.
ب) به بیمار اطمینان می‌دهیم که بیماری کبدی مهمی ندارد.
ج) درمان با فنوباربیتال شروع می‌کنیم.
د) به علت احتمال پیشرونده بودن بیماری، بیوپسی کبد انجام می‌دهیم.

الف **ب** ج د

هیپربیلی روبینمی‌های کنژوگه و Mixed

سندرم دوبین ـ جانسون

▣ **تعریف:** یک بیماری **خوش‌خیم** و تقریباً **نادر** بوده که با **هیپربیلی‌روبینمی Low-grade** که عمدتاً **کنژوگه** است، تظاهر می‌یابد. میزان بیلی‌روبین توتال در سندرم دوبین ـ جانسون بین **۲-۵ mg/dL** می‌باشد؛ ولی گاهاً می‌تواند در محدوده طبیعی یا حتی تا **۲۰-۲۵ mg/dL** بالا باشد. میزان بیلی‌روبین در هر بیمار ممکن است نوسانات شدیدی داشته باشد.

▣ **پاتوژنز: نقص انتخابی در ترشح بیلی‌روبین کنژوگه**[1] و بعضی انواع ترکیبات آلی (غیر از اسیدهای صفراوی) کاراکتریستیک سندرم دوبین جانسون است. علت این اشکال ترشحی، **نقص در مولکول MPR2 (ABCC2)** می‌باشد.

▣ **اتیولوژی:** موتاسیون در **ژن ABCC2** علت ایجاد سندرم دوبین ـ جانسون می‌باشد. نحوه توارث دوبین ـ جانسون، **اتوزوم مغلوب** است.

▣ **عوامل افزاینده بیلی‌روبین:** در مبتلایان به دوبین جانسون مصرف **قرص‌های ضد بارداری، حاملگی و ابتلا به بیماری‌های دیگر** می‌تواند سبب افزایش بیلی‌روبین سرم شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **علائم بالینی:** مبتلایان به دوبین جانسون اغلب **بی‌علامتند** و یا گاهی از علائم مبهم Constitutional شکایت دارند. این بیماری در زنان تا زمان **حاملگی** یا **مصرف قرص‌های ضد بارداری** ممکن است به صورت ساب‌کلینیکال باشد.

1- Selective defect in biliary excretion of bilirubin conjugates

▣ **معاینات بالینی:** معاینه فیزیکی غیر از زردی معمولاً **طبیعی** بوده و در بعضی بیماران **هپاتواسپلنومگالی** دیده می‌شود. به علت اینکه هیپربیلی‌روبینمی از نوع کنژوگه (مستقیم) است، **ادرار تیره** بوده و بیلی‌روبین در ادرار وجود دارد.

نکته این بیماران دچار **خارش نمی‌شوند** زیرا دفع اسیدهای صفراوی آنها طبیعی است.

▣ **یافته‌های آزمایشگاهی:** به جز **بالا بودن بیلی‌روبین سرم** سایر آزمایشات کبدی از جمله آلکالن فسفاتاز و ترانس‌آمینازها، **طبیعی** هستند.

▣ **بافت‌شناسی کبد:** یافته برجسته هیستولوژیک سندرم دوبین ـ جانسون تجمع **پیگمان‌های گرانولر خشن و تیره در لیزوزوم‌های هپاتوسیت‌های Centrilobular** است. لذا کبد در نمای Gross، **سیاهرنگ** می‌شود. احتمالاً این پیگمان‌ها از **متابولیت‌های اپی‌نفرین** بوجود می‌آیند.

▣ **ترشح کبدی سایر ترکیبات:** ترشح تعدادی از ترکیبات آنیونی در سندرم دوبین جانسون دچار اشکال می‌شود؛ از جمله انواع مختلف **مواد حاجب کله سیستوگرافی و سولفوبروموفتالئین (برم سولفالئین [BSP])**.

● **تست عملکرد کبدی با تجویز BSP:** در این تست BSP به صورت وریدی تزریق می‌شود و سرعت ناپدیدشدن آن از پلاسما مورد سنجش قرار می‌گیرد. در مبتلایان به دوبین جانسون غلظت پلاسمایی BSP، ۹۰ دقیقه بعد از تزریق به دلیل برگشت BSP کنژوگه از سلول‌های کبدی به جریان خون بالا می‌رود.

● **دفع اسیدهای صفراوی:** دفع اسیدهای صفراوی شامل برداشت کبدی و ترشح به صفرا در سندرم دوبین ـ جانسون، **طبیعی** است؛ لذا غلظت اسیدهای صفراوی سرم **نرمال** است.

● **دفع ادراری کوپروپورفیرین:** اختلال در دفع ادراری کوپروپورفیرین یک یافته دیاگنوستیک برای سندرم دوبین ـ جانسون است. میزان کوپروپورفیرین توتال ادرار در این بیماران طبیعی بوده ولی بیشتر از ۸۰٪ از آن **ایزومر I کوپروپورفیرین** است.

مثال **آقای ۲۰ ساله به علت زردی اسکلرا مراجعه می‌کند. در آزمایشاتی که در دست دارد:**

Bilirubin total=5, Bilirubin direct=3.5

AST=25, ALT=30, PT=12

Alkaline phosphatase=220, INR=1

Serum albumin=4

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) کریگلر نجار
ب) دوبین ـ جانسون
ج) هپاتیت A
د) ژیلبرت

الف **ب** ج د

مثال **خانم ۳۷ ساله با ایکتر مراجعه کرده است. زردی با مصرف OCP تشدید می‌شود. آزمایشات به شرح زیر است:**

AST = 15 IU/L (8-33)

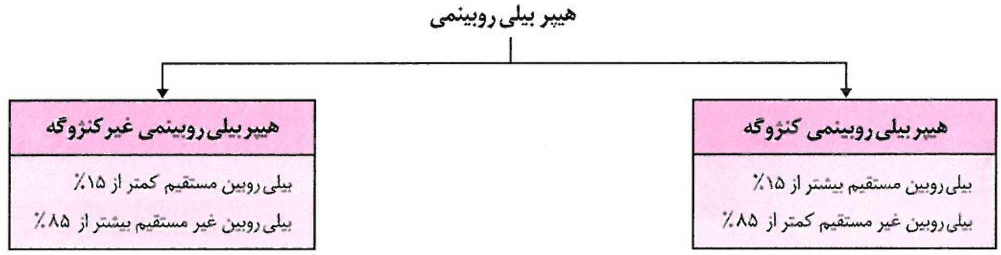
ALT = 18 IU/L (4-36)

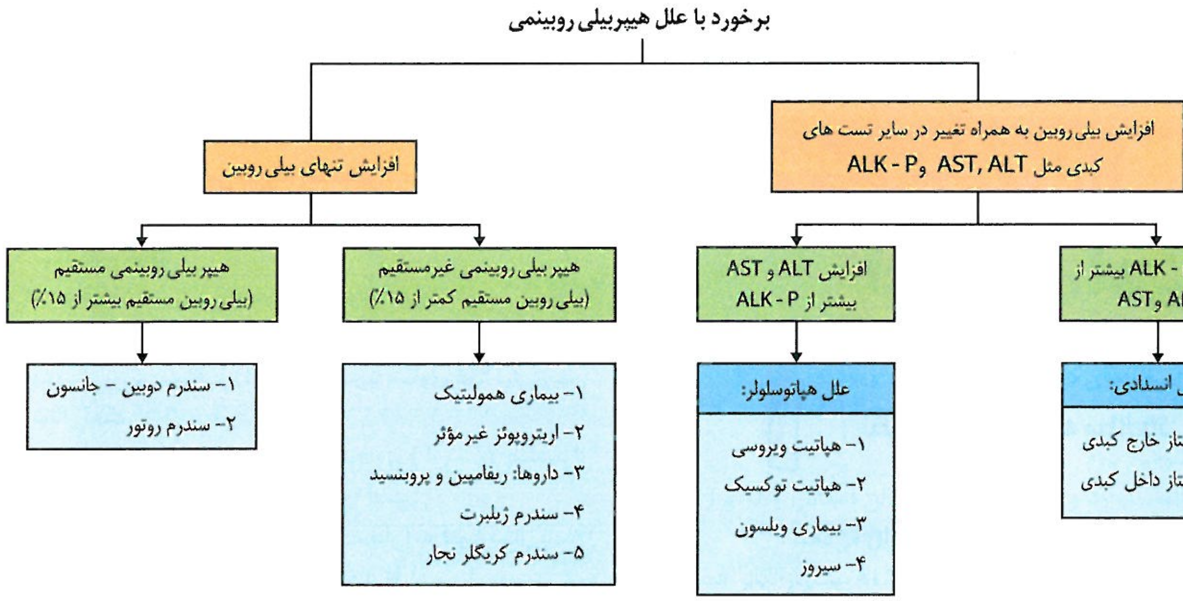
ALK-P = 46 IU/L (44-147)

Total bilirubin = 5.4 mg/dl, direct = 4.8 mg/dl

کوپروپورفرین ادرار طبیعی و حدود ۹۰٪ آن ایزومر I است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)





شکل ۲-۱۳. نحوه برخورد با هیپربیلی‌روبینمی

الف) دوبین جانسون ب) ژیلبرت

ج) سندرم روتور د) سندرم کریگلر ـ نجار نوع II

الف ب ج د

سندرم روتور (Rotor)



■ **تعریف:** یک سندرم خوش‌خیم **اتوزوم مغلوب** بوده که از لحاظ بالینی شبیه به سندرم دوبین جانسون است. در سندرم روتور **بیلی‌روبین کنژوگه و توتال** افزایش می‌یابند؛ در حالی که سایر تست‌های آزمایشگاهی کبد نرمال است. در این سندرم به علت افزایش بیلی‌روبین کنژوگه، **ادرار حاوی بیلی‌روبین** است.

نکته تنها یافته غیرطبیعی در تست‌های آزمایشگاهی، **بالا رفتن بیلی‌روبین توتال سرم** به علت افزایش **بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم)** است.

نکته در سندرم روتور، **بیلی‌روبینوری** وجود دارد.

■ **فیزیوپاتولوژی:** اساس مولکولی سندرم روتور **ناشناخته** است اما تست‌های عملکردی کبد با BSP مشخص نموده‌اند که در **ذخیره‌سازی BSP داخل سلول‌های کبدی**[1] اختلال وجود دارد. اساس مولکولی سندرم روتور نقص همزمان در **OATP1B1** و **OATP1B3** است.

■ **افتراق سندرم روتور از سندرم دوبین جانسون**

۱- در سندرم روتور غالباً کیسه صفرا در کله‌سیستوگرافی خوراکی قابل مشاهده است، در صورتی که در دوبین جانسون، کیسه صفرا مشاهده نمی‌شود.

۲- مقدار **کوپروپورفیرین توتال ادرار** در **سندرم روتور** به شدت **بالا** می‌رود در حالی که در **دوبین جانسون** مقدار دفع توتال کوپروپورفیرین **طبیعی** است.

۳- مقدار کوپروپورفیرین I ادرار نیز نسبت به مقدار توتال کوپروپورفیرین ادرار در روتور **کمتر از ۷۰٪** است، در صورتی که در دوبین جانسون مساوی یا **بیشتر از ۸۰٪** است.

۴- یکی از روش‌های افتراق ۲ سندرم روتور و دوبین جانسون بررسی الگوی دفع BSP است. در سندرم روتور کلیرانس BSP از پلاسما با تأخیر انجام می‌شود، اما برگشت BSP کنژوگه به جریان خون مانند آنچه در دوبین جانسون ایجاد می‌شود رخ نمی‌دهد.

۵- در سندرم روتور افزایش پیگمان‌های کبدی وجود ندارد و کبد طبیعی به نظر می‌رسد در حالی که در دوبین جانسون، **افزایش پیگمان کبد و کبد سیاهرنگ** وجود دارد.

یادداشت:

1- Defect in intrahepatocellular storage

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- علل **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه (غیرمستقیم)**، عبارتند از:

الف) بیماری‌های همولیتیک (ارثی و اکتسابی)

ب) خونسازی غیرمؤثر

ج) داروها

د) سندرم‌های ژیلبرت، کریگلر ـ نجار I و II

۲- علل **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه (مستقیم)**، عبارتند از:

الف) سندرم دوبین جانسون

ب) سندرم روتور

۳- مشخصات هیپربیلی‌روبینمی در **همولیز**، عبارتند از:

الف) هیپربیلی‌روبینمی بیشتر از ۴ mg/dl نیست.

ب) بیلی‌روبین مستقیم (Direct) کمتر یا مساوی ۱۵٪ بیلی‌روبین توتال است.

۴- میزان بیلی‌روبین توتال در کریگلر ـ نجار نوع I، معمولاً **بیشتر از ۲۰** و در کریگلر نجار نوع II، **کمتر یا مساوی ۲۰** است.

۵- هیپربیلی‌روبینمی در سندرم کریگلر ـ نجار I به **فنوباربیتال** پاسخ نمی‌دهد، در حالی که در سندرم کریگلر ـ نجار II، هیپربیلی‌روبینمی در پاسخ به فنوباربیتال، ۲۵٪ کاهش می‌یابد.

۶- **سندرم ژیلبرت** یک بیماری شایع بوده (حدود ۸٪ افراد جامعه) و در **مردان** شایع‌تر است. این سندرم با یک **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف** همراه با **تست‌های کبدی طبیعی** مشخص می‌شود. مبتلایان به این سندرم اکثراً **مردان جوانی** هستند که در هنگام **گرسنگی** یا **روزه‌داری** با **زردی اسکلرا** مراجعه می‌کنند. به جز **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف**، سایر تست‌های کبدی در این بیماران طبیعی است. میزان بیلی‌روبین توتال در این بیماران **کمتر یا مساوی ۴ mg/dl** است. در برخورد با این بیماران در صورت تائید تشخیص ژیلبرت، **هیچ اقدام دیگری لازم نیست**.

۷- **سندرم دوبین ـ جانسون** یک بیماری خوش‌خیم و نادر بوده که با **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه Low-grade** مشخص می‌شود (**بیلی‌روبین مستقیم** افزایش یافته است). در مبتلایان به سندرم دوبین ـ جانسون، **مصرف OCP** و **حاملگی** موجب تشدید بیماری می‌شوند؛ به طوری که در شرح حال این بیماران سابقه‌ای از مصرف **OCP** و یا **حاملگی** ذکر می‌شود.

۸- **سندرم روتور** موجب بالا رفتن **بیلی‌روبین توتال** سرم به علت **افزایش بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم)** می‌شود. در سندرم روتور سایر تست‌های کبدی **طبیعی** است. مقدار **کوپروپورفیرین I ادرار** نسبت به مقدار توتال کوپروپورفیرین ادرار، در روتور **کمتر از ۷۰٪** است، در صورتی که در دوبین جانسون **مساوی یا بیشتر از ۸۰٪** است.

۹- سندرم ژیلبرت و کریگلر ـ نجار موجب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه (غیرمستقیم)** می‌شوند، در حالی که سندرم دوبین ـ جانسون و روتور موجب **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه (مستقیم)** می‌گردند.

هپاتیت حاد ویروسی

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۴

- **درصد سئوالات فصل ۱۴ در ۲۰ سال اخیر: ۲۶/ ۱۷٪**
- **مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):**

۱ـ پیشـگیری از انواع هپاتیت به کمک واکسیناسـیون و ایمنوگلوبولین (به ویژه هپاتیت B)، ۲ـ تشـخیص انواع هپاتیت براساس مارکرها، ۳ـ درمان هپاتیت، ۴ـ جداول ۱-۱۴ و ۲-۱۴ بسیار مهم هستند، ۵ـ تظاهرات خارج کبدی هپاتیت

ویروس‌شناسی و اتیولوژی

هپاتیت A

ویروس‌شناسی: ویروس هپاتیت A یک **RNA ویروس تک‌رشته‌ای بدون پوشش** از نوع **Positive-Sense** با اندازه **۲۷ nm** و مقاوم به **حرارت، اسید و اتر** بوده که متعلق به جنس **هپاتوویروس‌ها** و از خانواده **پیکورناویروس** است.

۱- روش‌های غیرفعال‌کردن ویروس هپاتیت A، عبارتند از:

الف) جوشاندن به مدت ۱ دقیقه

ب) استفاده از فرمالدئید و کلر

ج) اشعه ماوراءبنفش

۲- دوره کمون هپاتیت A تقریباً **۳** تا **۴ هفته** است.

۳- همانندسازی و تکثیر این ویروس فقط در **کبد** صورت می‌گیرد

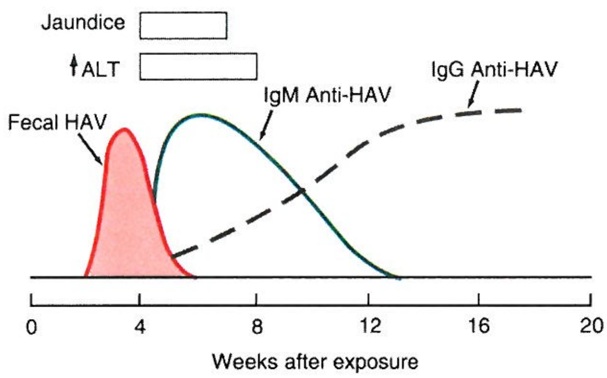
۴- با ظهور **زردی** اگرچه ویروس کماکان در کبد وجود دارد ولی عفونت‌زایی و ریزش ویروس در مدفوع به شدت کاهش می‌یابد.

۵- در بررسی با PCR، RNA ویروس هپاتیت A ممکن است تا ماه‌ها بعد از عفونت حاد در **مدفوع، کبد و سرم** یافت شود؛ اما به علت وجود آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده موجب عفونت پایدار نمی‌شود.

۶- HAV تنها عامل هپاتیت ویروسی در انسان است که **قابلیت کشت در محیط آزمایشگاه** را دارد.

۷- تشـخیص هپاتیت A در مرحله حاد توسـط **آنتی‌بـادی IgM** صورت می‌گیرد و سپس **IgG** به مدت **نامحدودی** بالا می‌ماند.

۸- **anti-HAV از نـوع IgG** موجب حفاظت شـخص در برابر هپاتیت A می‌شود **(شکل ۱-۱۴)**.



شکل ۱-۱۴. نمای بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت A

هپاتیت B

ویروس‌شناسی: ویروس هپاتیت B یک **DNA ویروس** با ژنوم بسیار **فشرده** است:

۱- **HBsAg**، پروتئین پوشـش خارجی ویروس است. **آنتی‌ژن a** در تمامی موارد HBsAg وجود دارد.

۲- **HBeAg** نشـان‌دهنده همانندسـازی و عفونت‌زایی نسـبی ویروس HBV است.

۳- سـرمی که از نظر **HBsAg** و **HBeAg** مثبت باشد، نسبت به سرمی که از نظـر **HBeAg** منفی بوده یا **antiHBe** مثبت اسـت، **عفونت‌زایی** و **ویریون هپاتیت** بیشتری دارد.

۴- مادر ناقل HBsAg مثبت با HBeAg مثبت تقریباً در بیشتر از ۹۰٪ موارد عفونت را به فرزند خود منتقل می‌کند. ولیکن مادر **HBsAg مثبت** با **antiHBe مثبت** به ندرت (۱۵-۱۰٪) فرزندش را مبتلا می‌کند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵- حضور پایدار **HBeAg سـرمی** به مدت **بیش از ۳** ماه از شروع هپاتیت حاد، نشـان‌دهنده **عفونت مزمن** است. حضور HBeAg در طی هپاتیت مزمن مشخصه **همانندسازی ویروس**، **عفونت‌زایی و آسیب التهابی کبد** است.

۶- ژن دیگری که در هپاتیت B وجود دارد، **ژن X** نام دارد که موجب ایجاد **آنتی‌ژن X** می‌شود (**HBxAg**). این آنتی‌ژن به همراه آنتی‌بادی آن در مبتلایان به **هپاتیت مزمن شدید و کارسینوم سلول کبدی** گزارش گردیده است. **بیان ژن X** می‌تواند موجب **مرگ برنامه‌ریزی سلول (آپوپتوز)** شود.

۷- در مراحل ابتدایی هپاتیت B ممکن است **HBeAg** به صورت گذرا ظاهر شده و ناپدید شدن آن می‌تواند حاکی از **بهبود و برطرف شدن عفونت** باشد.

مارکرهای سرولوژیک و ویروسی

● **HBsAg:** اوّلین مارکر سرولوژیک پس از عفونت با HBV، **HBsAg** است. این مارکر در طی **۱ تا ۱۲ هفته (اکثراً بین هفته ۸ تا ۱۲)** قابل شناسایی است. HBsAg، ۲ تا ۶ هفته قبل از افزایش آمینوترانسفرازها و بروز علائم بالینی و در طی مرحله زردی یا دوره فعال بیماری و پس از آن، در سرم قابل شناسایی باقی می‌ماند. معمولاً HBsAg پس از ۱ تا ۲ ماه از شروع زردی غیرقابل شناسایی شده و ندرتاً بیش از ۶ ماه بالا می‌ماند.

● **anti-HBc**

۱- **anti-HBc** در عرض ۱ تا ۲ هفته اوّل پس از ظهور HBsAg و هفته‌ها و ماه‌ها قبل از ظهور anti-HBs در سرم قابل شناسایی است.

۲- به فاصله زمانی بین ناپدید شدن HBsAg و ظهور anti-HBs **دوره پنجره (Window Period)** گفته می‌شود. در این دوره **anti-HBc** نشان‌دهنده عفونت فعلی یا اخیر هپاتیت B است. در Window Period، معمولاً **anti-HBc** تنها مارکر قابل شناسایی است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۳- خون حاوی **anti-HBc** بدون حضور HBsAg و anti-HBs در بروز هپاتیت B ناشی از انتقال خون مؤثر است.

۴- وجود anti-HBc به تنهایی دلیل قطعی بر همانندسازی فعال ویروس نبوده و اکثراً نشان‌دهنده **عفونت هپاتیت B در گذشته دور** است.

۵- به علت قرارگیری **HBcAg** درون پوششی از HBsAg، **نمی‌توان آن را در سرم کشف نمود.**

۶- **anti-HBc** از نوع **IgM** در طی ۶ ماه اوّل عفونت حاد غالب است. این آنتی‌بادی در موارد عفونت حاد یا اخیر، شامل بیماران در Window period، وجود دارد.

۷- **anti-HBc** از نوع **IgG** بعد از ۶ ماه از عفونت حاد غالب می‌شود. این آنتی‌بادی در موارد بهبودی در گذشته دور و نیز در عفونت مزمن HBV یافت می‌شود.

۸- به ندرت در حداکثر ۱ تا ۵٪ مبتلایان به **عفونت حاد**، سطح HBsAg کمتر از میزان قابل اندازه‌گیری است. در این موارد **anti-HBc** از نوع **IgM** نشان‌دهنده هپاتیت حاد نوع B است. در سرم بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B که سطح HBsAg آنها پائین‌تر از سطح حساسیت آزمون‌های ایمنولوژیک است (ناقل با سطح پائین)، **anti-HBc از نوع IgG** است.

● **anti-HBs:** anti-HBs یک آنتی‌بادی **محافظت‌کننده** در برابر عفونت مجدد با HBV است. معمولاً در سرم بیماران بهبودیافته از هپاتیت B، **anti-HBs و anti-HBc تا مدت نامحدودی (پایان عمر)**، باقی می‌ماند.

● **HBeAg:** مارکر سرولوژیک دیگر هپاتیت B، **HBeAg** بوده که همزمان با HBsAg یا مدت کوتاهی پس از آن ظاهر می‌شود. ظهور HBeAg نشان‌دهنده **همانندسازی بالای ویروس، ویریون‌های دست نخورده و DNA ویروس HBV** می‌باشد. در عفونت‌های Self-limited، مدت زمان کوتاهی پس از افزایش آمینوترانسفرازها و قبل از ناپدیدشدن HBsAg، **HBeAg** **غیرقابل شناسایی و anti-HBe قابل شناسایی می‌شود** که این همزمان با دوره‌ای از عفونت‌زایی پائین می‌باشد.

● **پروتئین‌های Pre-S1 و Pre-S2:** پروتئین‌های Pre-S1 و Pre-S2 در طی دوره پیک **همانندسازی** ظهور می‌کنند.

● **هپاتیت B مزمن:** در هپاتیت B مزمن، HBsAg به مدت بیشتر از **۶ ماه** قابل شناسایی است. **anti-HBc** غالباً از نوع **IgG** بوده و **anti-HBs** در حد غیرقابل شناسایی یا در سطح پائین است.

۱- در ابتدای عفونت مزمن، HBV-DNA ویروس هم در سرم و هم در هسته سلول‌های کبدی وجود دارد که همزمان با مرحله **همانندسازی ویروس** می‌باشد.

۲- **HBeAg** یک شاخص **کیفی** و **DNA ویروس HBV** یک شاخص **کمی** برای همانندسازی (Replication) هستند.

۳- اکثر بیماران در مرحله غیرهمانندسازی نسبی که DNA ویروس در هسته سلول‌های کبدی مشهود است به عنوان **ناقلین بدون علامت** شناخته می‌شوند.

۴- تبدیل عفونت HBV از حالت غیر همانندسازی به همانندسازی با ظهور مجدد HBeAg و DNA ویروس و نیز تشدید صدمات کبدی همراه است.

مثال **در زن حامله در کدام حالت زیر احتمال انتقال هپاتیت B به نوزاد بیشتر است؟** *(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)*

الف) HbeAb مثبت　　ب) HbeAg مثبت

ج) HBc IgG Ab مثبت　　د) HBsAb مثبت

الف **ب** ج د

مثال **خانم پرستار ۲۶ ساله حین خونگیری از فرد آلوده به هپاتیت B دچار Needle stick شده است. در صورتی که دچار هپاتیت B شود کدام یافته زیر زودتر دیده می‌شود؟** *(دستیاری - اردیبهشت ۹۴)*

الف) افزایش ALT　　ب) مثبت شدن HBcAb

ج) مثبت شدن HBsAg　　د) افزایش Bilirubin

الف ب **ج** د

مثال **آقای ۲۸ ساله که با تب، ضعف و میالژی از یک هفته قبل و ایکتر از دو روز قبل مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده:**

AST:400, ALT:560, Alk.P:290, bil:1, HBS Ag(-), HCV Ab(-)

HBs Ab(-), HAV Ab(-)

جهت تشخیص، کدامیک از تست‌های زیر در این مرحله، کمک‌کننده‌تر است؟

(پرانترنی میان‌دوره - تیر ۹۷)

الف) سونوگرافی کبد　　ب) چک Anti HBc Ab lgG

ج) چک Anti HBc Ab IgM　　د) الکتروفورز پروتئین‌های سرم

الف ب **ج** د

هپاتیت D

ویروس‌شناسی: عامل هپاتیت دلتا یا HDV یک **RNA ویروس ناقص** (تنها عضو گروه **دلتا ویروس**) بوده که جهت همانندسازی و بروز، احتیاج به کمک **HBV** و سایر هپادناویروس‌ها دارد. ژنوم این ویروس یک RNA تک‌رشته‌ای منفی[1] است.

1- Negative-Sense

هپاتیت D ممکن است به طور **همزمان با هپاتیت B (عفونت همزمان**[1]**)** رخ دهد یا می‌تواند در فردی که قبلاً مبتلا به هپاتیت B بوده است بروز کند **(عفونت اضافه شده**[2]**)**.

نکته هنگامی که HDV از یک فرد HBsAg مثبت از یک زیر گروه به فردی با HBsAg مثبت از زیر گروه دیگر منتقل شود، عامل HDV، زیر گروه **فرد گیرنده** را دریافت می‌کند.

نکته طول مدت عفونت HDV توسط **طول مدت عفونت HBV** مشخص می‌شود. HDVAg به طور عمده در هسته سلول‌های کبدی و گاهی در سرم یافت می‌شود.

یافته‌های سرولوژیک

۱- در هپاتیت حاد D، **anti-HDV از نوع IgM** غالب بوده و ممکن است ۳۰ تا ۴۰ روز بعد از بروز علائم در سرم قابل شناسایی باشد.

۲- در عفونت‌های **Self-limited**، anti-HDV با سطح پائین و به طور گذرا در سرم وجود دارد و به ندرت پس از پاکسازی سرم از HBsAg و HDV، قابل شناسایی است.

۳- در **عفونت مزمن HDV**، سطح anti-HDV در سرم بالا بوده و **از هر دو نوع IgM و IgG** است.

نکته در طی مرحله همانندسازی HDV می‌توان HDVAg را در کبد و **HDV-RNA** را در **سرم و کبد** شناسایی نمود.

هپاتیت C

ویروس هپاتیت C که در گذشته **هپاتیت nonA- nonB** نامیده می‌شد یک **RNA ویروس تک‌رشته‌ای مثبت**[3] مشابه **ژنوم فلاوی ویروس‌ها و پستی ویروس‌ها** است. از آنجایی که همانندسازی HCV با واسطه DNA نیست، لذا با ژنوم میزبان ادغام نمی‌شود و **تیتر آن در سرم پائین است**.

۱- عفونت HCV موجب ایجاد **ایمنی دائمی** در برابر آلودگی مجدد با زیر گروه متفاوت ویروس یا همان زیر گروه نمی‌شود.

۲- حساس‌ترین مارکر در هپاتیت C وجود **RNA ویروس است (HCV-RNA)**. HCV-RNA را می‌توان **طی چند روز اوّل بعد از تماس با هپاتیت C و خیلی زودتر از ایجاد anti- HCV و افزایش ALT** شناسایی نمود. HCV-RNA در **تمام مدت عفونت HCV** باقی می‌ماند.

۳- همانندسازی HCV در **لنفوسیت‌های خون** بیماران صورت می‌گیرد.

یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی نکته‌ای که همواره بر آن تأکید می‌شود این مطلب مهم است که حساس‌ترین روش برای تشخیص هپاتیت C، شناسایی **HCV-RNA** به کمک PCR یا شیوه TMA است.

هپاتیت E

ویروس هپاتیت E یک **RNA ویروس تک‌رشته‌ای مثبت، بدون پوشش و مقاوم به حرارت** بوده که متعلق به جنس **Orthohepevirus** و از خانواده **Hepeviridae** است.

۱- هپاتیت E در گذشته دور تحت عنوان هپاتیت **nonA-nonB اپیدمیک** یا **منتقل شونده از راه روده (دهان)** نامیده می‌شد.

۲- هپاتیت E شایع‌ترین علت **هپاتیت حاد** است، به طوری که $\frac{1}{3}$ جمعیت جهان به هپاتیت E مبتلا شده‌اند.

۳- مخازن **حیوانی** به ویژه **خوک‌ها** موجب بقای دائمی ویروس هپاتیت E می‌شوند.

۴- ویروس هپاتیت E، ۳ ژن به نام ORF دارد که ORF1 بزرگترین و ORF3 کوچکترین آنهاست.

۵- ویروس در **مدفوع، صفرا و کبد** مشاهده شده و در **اواخر مرحله نهفتگی**[4] از طریق **مدفوع** دفع می‌شود.

۶- در طی **۳ ماه اوّل** بعد از عفونت، **IgM anti- HEV** و **بعد از ۳ ماه IgG anti- HEV** در خون ظاهر می‌شوند.

۷- وجود **HEV - RNA** در سرم و مدفوع با **عفونت حاد** همراهی دارد.

پاتوژنز

هیچکدام از ویروس‌های هپاتیت اثر تخریبی مستقیمی روی سلول‌های کبد ندارند و **پاسخ‌های ایمونولوژیک میزبان** موجب آسیب به کبد می‌شود.

هپاتیت B: ایمنی سلولی (سلول‌های T سیتوتوکسیک) موجب آسیب به کبد در هپاتیت B می‌شوند. دو نوع آلودگی HBV وجود دارند:

- **عفونت HBV کسب شده در هنگام زایمان:** عفونت نوزادی تظاهرات بالینی هپاتیت حاد را ندارد ولی همواره موجب **عفونت مزمن و مادام‌العمر** می‌شود. این عفونت ممکن است چند دهه بعد موجب **سیروز و کانسر هپاتوسلولر** شود. این عفونت در **خاور دور (Far East)** شایع است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.
- **عفونت کسب شده در دوران بزرگسالی:** موجب بیماری هپاتیت می‌شود ولی بسیار بعید است که بهبود نیابد. **مزمن شدن و ریسک کانسر هپاتوسلولر بسیار کم است**. این نوع عفونت در **کشورهای غربی** شایع است.

هپاتیت C: ایمنی سلولی و سیتوکین‌های التهابی ناشی از **سلول‌های T** موجب آسیب کبدی می‌شوند. HCV در از کار انداختن مکانیسم‌های ایمنی بسیار مؤثر بوده و قادر به گریختن از مکانیسم‌های دفاعی است. **سلول CD4 و CD8** در پاتوژنز عفونت مزمن هپاتیت C نقش دارند. بین هپاتیت C و **هپاتیت اتوایمیون (آنتی‌بادی anti-LKM)** رابطه‌ای وجود دارد.

هپاتیت A و E: پاسخ ایمنی ناشی از **سلول‌های T سیتولیتیک CD8** با یا بدون همکاری **سلول‌های T helper یا سلول‌های CD4 ترشح‌کننده اینترفرون گاما** موجب آسیب سلول‌های کبدی در هپاتیت A و E می‌شود. همچنین **ویروس هپاتیت E** قادر به از کار انداختن مکانیسم‌های دفاعی میزبان است. **پاسخ ایمنی ذاتی** نیز در پاتوژنز هپاتیت A و E نقش دارد.

مثال در عفونت **HBV** کسب شده در **زمان تولد** نسبت به عفونت **HBV** کسب شده در دوره **بزرگسالی تمام** موارد زیر بیشتر رخ می‌دهد، بجز:

(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) هپاتیت حاد
ب) هپاتیت مزمن
ج) کارسینوم سلول کبدی
د) سیروز

الف ب ج د

1- Conifection
2- Superinfection
3- Positive-sense
4- Incubation period

جدول ۱-۱۴. مشخصات بالینی و اپیدمیولوژیک هپاتیت‌های ویروسی

مشخصات	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
دوره کمون (روز)	۱۵ تا ۴۵ به طور متوسط ۳۰	۳۰ تا ۱۸۰ به طور متوسط ۹۰-۶۰	۱۵ تا ۱۶۰ به طور متوسط ۵۰	۳۰ تا ۱۸۰ به طور متوسط ۹۰-۶۰	۱۴ تا ۶۰ به طور متوسط ۴۰
نحوه شروع	حاد	تدریجی یا حاد	تدریجی یا حاد	تدریجی یا حاد	حاد
شیوع سنی	کودکان، جوانان	بزرگسالان جوان (جنسی و پوستی) کودکان، نوپایان	تمامی سنین ولی در بزرگسالان شایع‌تر است	تمامی سنین (شبیه به HBV)	موارد اپیدمیولوژیک: بالغین جوان (۲۰ تا ۴۰ سال) موارد اسپورادیک: بالغین مسن (بیشتر از ۶۰ سال)
انتقال					
مدفوعی ـ دهانی	+++	-	-	-	+++
پوستی	غیرشایع	+++	+++	+++	-
پری‌ناتال	-	+++	±[1]	+	+
جنسی	±	++	±[1]	++	-
بالینی					
شدت	خفیف	گاهی شدید	متوسط	گاهی شدید	خفیف
فولمینانت	۰/۱٪	۱-۰/۱٪	۰/۱٪	۲۰-۵٪[2]	۲-۱٪[3]
سیر مزمن شدن	ندارد	گاهی ۱۰-۱٪ (۹۰٪ از نوزادان)	شایع (۸۵٪)	شایع[4]	ندارد[5]
ناقل	ندارد	۳۰-۰/۱٪[6]	۳/۲-۱/۵٪	متغیر[7]	ندارد
کانسر	ندارد	+ (عفونت نوزادان)	+	±	ندارد
پیش‌آگهی	عالی	با افزایش سن و ناتوانی بدتر می‌شود	متوسط	حاد: خوب مزمن: بد	خوب
پیشگیری	IG واکسن غیرفعال شده	HBIG واکسن Recombinant	ندارد	واکسن HBV (برای ناقلین HBV توصیه نمی‌شود)	واکسن
درمان	ندارد	Interferon Lamivudine Adefovir Pegylated Interferon Entecavir Telbivudine Tenofovir	اینترفرون Pegylated Ribavirin Telaprevir Boceprevir Simeprevir Sofobuvir Ledipasvir	اینترفرون Pegylated ±	ندارد[8]

۱- در صورت عفونت همزمان با HIV یا سطح بالای ویرمی یا در افراد با شرکای جنسی متعدد و یا وجود بیماری‌های آمیزشی، خطر ۵٪ است.
۲- در صورت عفونت حاد همزمان HBV/HDV تا ۵٪. در عفونت HDV که به عفونت مزمن HBV اضافه گردیده است تا ۲۰٪
۳- ۱۰ تا ۲۰٪ در زنان حامله
۴- در عفونت حاد همزمان HBV/HDV، احتمال مزمن شدن، مانند HBV است. در عفونت HDV اضافه شده، همیشه مزمن می‌شود.
۵- بجز در مبتلایان به نقش ایمنی مانند دریافت‌کنندگان پیوند کبد
۶- در نقاط مختلف جهان و در بین مردم یک کشور، متغیر است.
۷- در کشورهای مدیترانه‌ای شایع می‌باشد. در آمریکا و اروپای غربی نادر است.
۸- تک‌درمانی با ریباویرین در هپاتیت حاد و شدید E و اینترفرون Pegylated و یا ریباویرین در درمان هپاتیت مزمن E کاربرد دارد.

تظاهرات خارج کبدی

■ **سندرم شبیه به بیماری سرم:** گاهی به علت رسوب کمپلکس‌های ایمنی در دیواره عروق بافتی که موجب فعال‌شدن سیستم کمپلمان می‌شوند، **سندرمی شبیه به بیماری سرم** در **هپاتیت حاد B** رخ می‌دهد.

■ **گلومرولونفریت**

۱- گاهی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B، **گلومرولونفریت همراه با سندرم نفروتیک** ایجاد می‌شود و رسوب **HBsAg و ایمونوگلوبولین و C3 در لایه بازال گلومرول‌ها** رخ می‌دهد.

۲- گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی نیز یکی از تظاهرات خارج کبدی در هپاتیت مزمن C است.

۳- عوارض ناشی از کمپلکس ایمنی به ندرت در هپاتیت‌های A و E هم دیده می‌شوند.

■ **پلی‌آرتریت ندوزا (PAN):** یک **واسکولیت ژنرالیزه** بوده که در کمتر از ۱٪ بیماران مبتلا به **عفونت HBV مزمن** دیده می‌شود و ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران با پلی‌آرتریت ندوزا، دارای **HBsAg** در سرم خود هستند.

■ **کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی**

● **اتیولوژی:** بیشتر در مبتلایان به **هپاتیت مزمن C** رخ می‌دهد.



شکل ۲-۱۴. پورپورا در بیمار مبتلا به هپاتیت C که دچار کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC) شده است.

● **علائم بالینی:** این بیماری با آرتریت، واسکولیت‌های پوستی (پورپورای قابل لمس)، گاهاً گلومرولونفریت و حضور کمپلکس‌های ایمنی سرمی رسوب‌دهنده در سرما تظاهر می‌یابد (شکل ۲-۱۴).

▣ **سایر عوارض:** در **هپاتیت E**، به ندرت **عوارض نورولوژیک (شامل سندرم گیلن باره)، کلیوی، پانکراتیک و هماتولوژیک** دیده می‌شود که علت آن، هم مکانیسم‌های ایمنولوژیک و هم عفونت مستقیم می‌باشد.

مثال در بیماری که با درد و تورم مفصلی، راش جلدی، آنژیوادم و پروتئینوری (Serum Sickness Like Syndorme) مراجعه کرده است و در آزمایشات ترانس‌آمینازهای بالا دارد احتمال وجود کدامیک از هپاتیت‌های ویروسی زیر بیشتر است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*

الف) هپاتیت B ب) هپاتیت A
ج) هپاتیت E د) هپاتیت C

الف ب ج د

مثال کرایوگلوبولینمی Mixed از عوارض خارج کبدی کدامیک از انواع هپاتیت است؟ *(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)*

الف) HAV ب) HBV
ج) HEV د) HCV

الف ب ج د

پاتولوژی

▣ **پاتولوژی تمام انواع هپاتیت:** در تمام انواع هپاتیت‌های ویروسی یافته‌های تیپیک پاتولوژیک شبیه به هم بوده و عبارتند از (**شکل ۳-۱۴**):

۱- انفیلتراسیون Panlobular با سلول‌های تک‌هسته‌ای
۲- نکروز سلول‌های کبدی
۳- هیپرپلازی سلول‌های کوپفر
۴- درجات گوناگونی از کلستاز

رژنراسیون سلول‌های کبدی وجود دارد که با وجود اشکال میتوزی متعدد، سلول‌های تک‌هسته‌ای و تشکیل «**روزت**» یا «**Pseudoacinar**» مشخص می‌شود. انفیلتراسیون تک‌هسته‌ای بیشتر از **لنفوسیت‌های کوچک** تشکیل یافته است. آسیب سلول‌های کبدی به شکل **دژنراسیون** و **نکروز سلول‌های کبدی**، جدا شدن سلول‌ها، بالونی شدن سلول‌ها و دژنراسیون اسیدوفیلیک هپاتوسیت‌ها (با تشکیل **اجسام کانسیلمن یا آپوپتوزی**) تظاهر می‌یابد (**شکل ۳-۱۴**).

▣ **هپاتیت B:** هپاتوسیت‌های بزرگ با نمای سیتوپلاسم **Ground-glass** در **هپاتیت مزمن B** (نه هپاتیت حاد B) مشاهده می‌شود.

▣ **هپاتیت C:** کم بودن نسبی التهاب، فعال شدن شدید سلول‌های مفروش‌کننده سینوزوئیدی، تجمع سلول‌های لنفوئیدی، وجود چربی (به ویژه در ژنوتیپ ۳) و گاه ضایعات مجاری صفراوی مشخصه بافت‌شناسی هپاتیت C هستند.

▣ **هپاتیت D:** گاهاً **استئاتوز میکرووزیکولر** در هپاتیت D مشاهده می‌شود.

▣ **هپاتیت E:** یکی از یافته‌های شایع هیستولوژیک هپاتیت E، **کلستاز واضح و چشمگیر** است.

▣ **یافته‌های پاتولوژیک شدیدتر:** **نکروز کبدی پل زننده**[1] یک یافته پاتولوژیک شدید است که گاهی در هپاتیت حاد رخ می‌دهد.

! توجه وجود **نکروز کبدی پل زننده** در **هپاتیت مزمن** از نظر پیش‌آگهی مهم است ولی در هپاتیت حاد اهمیت زیادی ندارد.

اپیدمیولوژی

بهترین و دقیق‌ترین روش برای تشخیص افتراقی انواع هپاتیت ویروسی، استفاده از **تست‌های سرولوژیک** است.

هپاتیت A

عامل این بیماری تقریباً همواره از راه **مدفوعی ـ دهانی (Fecal-oral)** انتقال می‌یابد. انتقال ویروس هپاتیت A از فردی به فرد دیگر با **عدم رعایت بهداشت فردی و ازدحام جمعیت** تشدید شده و مصرف **غذا، آب، شیر، توت‌فرنگی، تمشک یخ‌زده و صدف آلوده** موجب بروز بیماری به شکل اسپورادیک و اپیدمیک می‌گردد (**شکل ۴-۱۴**).

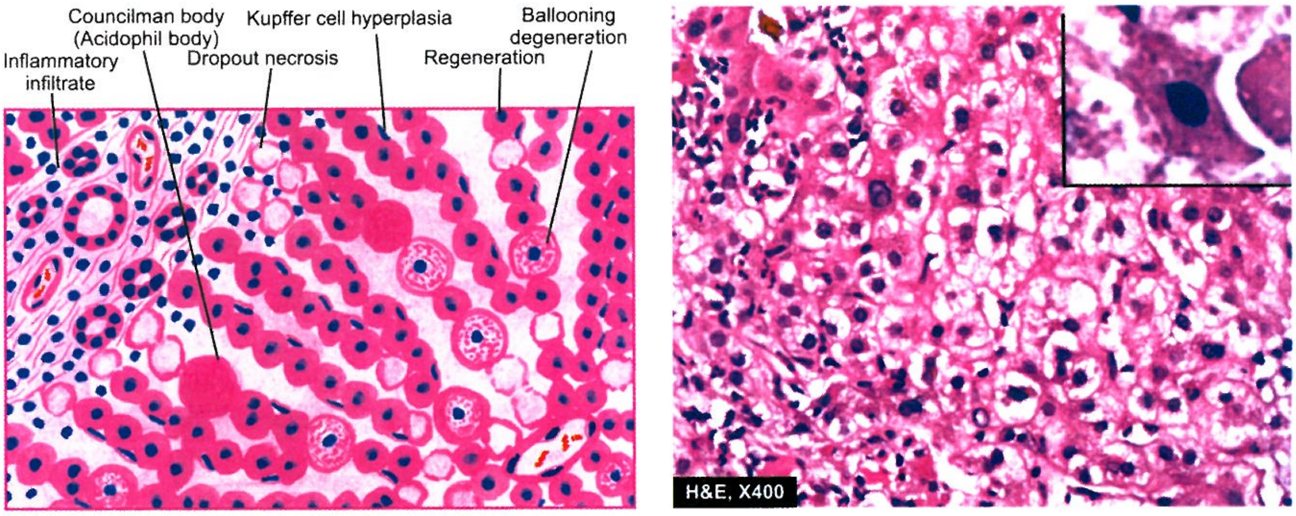
۱- در کشورهای پیشرفته، میزان وقوع هپاتیت A **کاهش یافته** که علت آن بهبود وضعیت **بهداشت** است.

۲- هپاتیت A موجب وضعیت **ناقل** نمی‌شود.

۳- شیوع anti - HAV که مارکر اثبات عفونت قبلی HAV است، با افزایش **سن و وضعیت بد اجتماعی ـ اقتصادی**، زیاد می‌شود.

۴- **سفر** به مناطق **آندمیک**، منشاء آلودگی افراد بزرگسال (**۴۹-۳۰ سال**) در مناطق غیرآندمیک است. کانون‌های عفونت هپاتیت A عبارتند از: **مهدکودک‌ها، بخش مراقبت ویژه نوزادان (NICU)، مردان همجنس‌گرا، معتادان تزریقی، تماس نزدیک افراد واکسینه نشده با کودکانی که از مناطق شیوع متوسط تا بالای هپاتیت A آمده‌اند.**

1- Bridging hepatic necrosis



شکل ۳-۱۴. پاتولوژی هپاتیت حاد ویروسی. در شکل سمت راست بالای صفحه که در داخل کادر قرار گرفته شده است یک جسم کانسیلمن دیده می‌شود.



شکل ۴-۱۴. منابع انتقال هپاتیت A، خوراکی هستند.

هپاتیت B

راه اصلی انتقال عفونت هپاتیت B، **تلقیح پوستی** است. اغلب هپاتیت‌هایی که از طریق خون انتقال می‌یابند، به علت ویروس هپاتیت B نیستند. همچنین در ۲/۳ از بیماران مبتلا به هپاتیت B سابقه‌ای از تماس پوستی وجود ندارد **(جدول ۲-۱۴)**.

HBsAg تقریباً در تمام **مایعات بدن** اشخاص آلوده به ویژه **مایع منی و بزاق** دیده می‌شود. در بین راه‌های انتقال غیرپوستی هپاتیت B، بلع دهانی ویروس، یک راه بالقوه بوده ولی انتقال ویروس از این طریق بسیار ضعیف است. دو راه دیگر غیرپوستی که بیشترین تأثیر را دارند، عبارتند از: **تماس نزدیک (به ویژه تماس جنسی) و انتقال هنگام زایمان (انتقال پری‌ناتال)**. انتقال هپاتیت B در هنگام **زایمان (دوره پری‌ناتال)** غالباً در نوزادانی اتفاق می‌افتد که از مادران مبتلا به **هپاتیت مزمن B** به دنیا آمده یا ندرتاً از مادرانی که در **سه ماهه سوّم حاملگی یا اوایل دوره بعد از زایمان** به **هپاتیت حاد B** مبتلا شده‌اند، صورت می‌پذیرد.

۱- مهمترین علت پایداری هپاتیت B در کشورهای در حال توسعه **انتقال زایمانی** است. بیشتر عفونت‌ها در **زمان زایمان** منتقل شده و **ارتباطی با شیردهی ندارد.**

۲- انتقال هپاتیت B در زمان پری‌ناتال با وجود **HBeAg** ارتباط مستقیم دارد، به طوری که تا ۹۰٪ مادرانی که HBeAg مثبت هستند هپاتیت B را به فرزندان خود منتقل می‌کنند. ۱۰٪ عفونت‌ها در **داخل رحم** ایجاد می‌شود.

۳- اغلب عفونت‌های حاد نوزادان **بی‌علامت** هستند، ولی احتمال **مزمن شدن هپاتیت B** در این کودکان زیاد است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- مخزن اصلی هپاتیت B، **حدود ۲۵۰ تا ۲۹۰ میلیون نفر** ناقل HBsAg در جهان هستند.

۵- شیوع HBsAg در بین مبتلایان به **سندرم داون، جذام لپروماتوز، لوسمی، لنفوم هوچکین، پُلی‌آرتریت ندوزا، بیماران کلیوی مزمن تحت دیالیز و معتادان به مواد تزریقی** به ۵ تا ۱۰٪ می‌رسد.

۶- افراد دیگری که شیوع عفونت هپاتیت B در آنها بالا می‌باشد، عبارتند از: **همسران افراد مبتلا به هپاتیت حاد، افراد بی‌بندوبار از نظر جنسی (به خصوص مردان همجنس‌گرا)، کارمندان پزشکی که با خون در تماس هستند، افرادی که احتیاج به تزریق خون مکرر به خصوص فرآورده‌های خونی تغلیظ شده دارند (به ویژه هموفیل‌ها)، کارکنان و ساکنین آسایشگاه‌های عقب‌ماندگان ذهنی، زندانی‌ها و به میزان کمتر، افراد خانواده بیماران مبتلا به عفونت مزمن**

۷- در **آفریقا و آسیای شرقی** مهمترین عامل بقاء عفونت هپاتیت B، **انتقال مادر به نوزاد** است؛ در حالی که در **آمریکای شمالی و اروپای غربی**، هپاتیت B یک بیماری دوران نوجوانی و جوانی است (زمانی که **تماس‌های جنسی و پوستی تفریحی و شغلی** در این دوره زمانی بیشتر است).

۸- واکسیناسیون همگانی اطفال با **واکسن هپاتیت B** موجب کاهش **۹۰ درصدی** موارد جدید **هپاتیت B** و عوارض خطرناک آن مثل **هپاتوسلولار کارسینوما** شده است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

مثال **در کشورهای در حال توسعه بیشترین راه انتقال عفونت هپاتیت B از مادر به فرزند، کدامیک از موارد ذیل می‌باشد؟**

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) انتقال داخل رحمی
ب) انتقال در حوالی زایمان
ج) شیردهی
د) انتقال جلدی

الف **ب** ج د

جدول ۲-۱۴. جمعیت‌های High-Risk که غربالگری از نظر عفونت HBV در آنها توصیه شده است

۱- افرادی که در کشورها یا مناطق با شیوع بالا (مساوی یا بیشتر از ۸٪) و متوسط (مساوی یا بیشتر از ۲٪) عفونت HBV به دنیا آمده‌اند که شامل مهاجرین و کودکانی که به فرزندی قبول شده‌اند (Adopted)
۲- افرادی که در آمریکا متولد گردیده‌اند ولی در دوران شیرخوارگی واکسینه نشده‌اند و پدر و مادر آنها از مناطق با اندمیسیته بالای HBV به آمریکا مهاجرت کرده‌اند.
۳- نوزادانی که از مادران HBs Ag مثبت متولد شده‌اند.
۴- تماس خانگی یا جنسی با مبتلایان به هپاتیت B
۵- کسانی که از مواد تزریقی استفاده می‌کنند.
۶- افرادی که تماس‌های جنسی متعددی دارند و یا سابقه بیماری‌های مقاربتی (STD) دارند
۷- مردانی که با افراد هم‌جنس خود رابطه جنسی دارند.
۸- ساکنان مراکز بازپروری
۹- افرادی که سطح AST یا ALT افزایش یافته دارند.
۱۰- اهداکنندگان خون، پلاسما، عضو، بافت و مایع منی
۱۱- مبتلایان به عفونت HIV یا HCV
۱۲- بیماران تحت درمان با همودیالیز
۱۳- زنان باردار
۱۴- افرادی که Needlestick شده‌اند، یا تماس مخاطی و مواجهه جنسی داشته‌اند.
۱۵- بیمارانی که نیازمند درمان مهارکننده ایمنی یا سیتوتوکسیک هستند (از جمله درمان با فاکتور ضد نکروز تومور [anti-TNF] برای بیماری‌های روماتولوژیک و بیماری‌های التهابی روده)

هپاتیت D

عفونت با ویروس هپاتیت D، انتشار **جهانی** دارد، ولی از نظر اپیدمیولوژیک دارای **دو طرح** متفاوت است.

۱- در کشورهای مدیترانه‌ای (آفریقای شمالی، جنوب اروپا و خاورمیانه) عفونت هپاتیت D در بین مبتلایان به **هپاتیت B** به صورت آندمیک دیده می‌شود و بیماری معمولاً از طریق **غیرپوستی** به خصوص **تماس‌هاس نزدیک فردی** منتقل می‌شود.

۲- در نواحی غیرآندمیک مانند آمریکا و اروپای شمالی عفونت ویروس هپاتیت D محدود به افرادی بوده که به طور مکرر در معرض **خون و فرآورده‌های آن** هستند **(به ویژه معتادان و هموفیلی‌ها)**.

توجه ویروس هپاتیت D ممکن است از طریق **معتادان تزریقی** یا از راه **مهاجرت افراد مناطق آندمیک به مناطق غیرآندمیک** نیز انتقال یابد.

هپاتیت C

مهمترین روش انتقال این نوع هپاتیت از راه **خون** است. به کمک آزمایشات غربالگری بر روی خون، شیوع هپاتیت ناشی از انتقال خون کاهش یافته است ولی به صفر نرسیده است **(جدول ۳-۱۴)**.

۱- هپاتیت C در حال حاضر علت اصلی هپاتیت بعد از **انتقال خون** می‌باشد **(شکل ۵-۱۴)**.

۲- قبل از معرفی درمان ضدویروسی مستقیم (DDA) بسیار مؤثر، **هپاتیت مزمن C** شایع‌ترین اندیکاسیون **پیوند کبدی** بوده. هپاتیت C عامل **۴۰٪ بیماری‌های مزمن کبدی** می‌باشد.

۳- هپاتیت C علاوه بر انتقال خونی، از طریق تزریق داروهای وریدی و همچنین در افرادی که با خون سروکار دارند منتقل می‌گردد. احتمال عفونت در **بخش همودیالیز** بیشتر است.

۴- خطر انتقال جنسی و هنگام تولد (دوره پری‌ناتال) حدوداً ۵٪ بوده که در مقایسه میزان انتقال HIV و HBV بسیار پائین‌تر است.



شکل ۵-۱۴. روش انتقال هپاتیت B و C، تزریقی است.

۵- **هپاتیت C** از طریق شیردادن از مادر آلوده به شیرخوار منتقل نمی‌شود.

۶- پرسنل پزشکی به علت **ورود اتفاقی سوزن آلوده** به هپاتیت C (۳٪) مستعدتر هستند **(۱۰۰٪ امتحانی)**. عدد ۳٪ بسیار مهم است.

۷- انتقال عفونت به دنبال **تماس خانگی** نادر است.

۸- سایر گروه‌های مستعد به کسب عفونت HCV شامل **افراد همودیالیزی، بیماران نیازمند پیوند اعضاء، افراد نیازمند به انتقال خون در اثر شیمی‌درمانی سرطان، مبتلایان به عفونت HIV و کسانی که بی‌دلیل دچار افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم (ALT و AST) هستند**؛ می‌باشند.

۹- در افراد دچار **سرکوب ایمنی** ممکن است به علت غیرقابل اندازه‌گیری بودن سطح آنتی HCV نیاز به سنجش **HCV RNA** جهت تشخیص باشد.

نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی غربالگری هپاتیت C در **تمام بالغین ۱۸ تا ۷۹ ساله و تمام زنان باردار** توصیه می‌شود.

مثال **در بیمار مبتلا به هپاتیت C از دیدگاه اپیدمیولوژیک شایعترین راه ابتلا کدام است؟**
(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) اعتیاد تزریقی
ب) Close Contact
ج) تماس جنسی
د) انتقال پری ناتال

الف ب ج د

مثال **خطر انتقال عفونت HCV در تمام موارد زیر افزایش می‌یابد بجز:**
(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

الف) شیردهی
ب) همودیالیز
ج) دوره حوالی زایمان
د) اعتیاد تزریقی

الف ب ج د

هپاتیت E

این بیماری مشابه هپاتیت A بوده و اغلب از راه **روده (دهانی)** منتقل می‌شود. هپاتیت E به طور شایع پس از آلودگی **مخازن آب** (مثلا بعد از **سیل‌های فصلی**) رخ می‌دهد، لیکن موارد اسپورادیک منفرد نیز وجود دارند.

نکته خصوصیت اپیدمیولوژیکی که هپاتیت E را از سایر بیماری‌های روده‌ای افتراق می‌دهد، این است که این ویروس **به ندرت** از فرد آلوده به اطرافیان نزدیک وی انتقال می‌یابد.

نکته هپاتیت E در جوامعی که به **HAV** مصونیت دارند دیده می‌شود و اغلب **بالغین جوان** را گرفتار می‌سازد. ۳۰ تا ۸۰٪ موارد شیوع Anti-HEV مربوط به این افراد است.

جدول ۳-۱۴. جمعیت High-Risk که غربالگری از نظر عفونت HCV در آنها توصیه شده است

۱- تمام بالغین ۱۸ تا ۷۹ ساله باید تحت غربالگری هپاتیت C قرار بگیرند
۲- کسانی که از مواد تزریقی استفاده می‌کنند
۳- مبتلایان به عفونت HIV
۴- هموفیلی‌های درمان شده با کنسانتره فاکتور انعقادی قبل از سال ۱۹۸۷
۵- بیمارانی که تحت همودیالیز طولانی مدت هستند
۶- بیمارانی که بدون توجیه دچار افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم شده‌اند
۷- انتقال خون یا دریافت پیوند قبل از جولای ۱۹۹۲
۸- کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت C
۹- دریافت خون و اعضاء از دهندگان با هپاتیت C ثابت شده
۱۰- کارکنان بهداشت و کارمندان بخش اورژانس بعد از فرورفتن سوزن آلوده یا تماس مخاطی با خون آلوده به ویروس هپاتیت C
۱۱- پارتنر جنسی مبتلایان به هپاتیت C
۱۲- زنان باردار

نکته مخزن حیوانی هپاتیت E، **خوک، آهو، شتر و خرگوش** بوده که علت اغلب موارد **ساب‌کلینیکال** در **مناطق غیرآندمیک** است.

مثال **کدامیک از راه‌های زیر در انتقال هپاتیت E شایع‌تر است؟**
(دستیاری ـ اسفند ۸۷)

الف) آلودگی آب
ب) مواد غذایی
ج) ترانسفوزیون
د) اعتیاد تزریقی

الف ب ج د

مثال **کدامیک از ویروس‌های هپاتیت از راه Fecal-oral منتقل می‌شوند؟**
(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

الف) HBV - HEV
ب) HBV - HCV
ج) HCV - HAV
د) HAV - HEV

الف ب ج د

تظاهرات بالینی

دوره کمون: هپاتیت حاد ویروسی پس از یک **دوره کمون** که مدت آن به **نوع ویروس** بستگی دارد، ایجاد می‌شود. دوره کمون هپاتیت A بین **۱۵ تا ۴۵ روز (به طور متوسط ۴ هفته)**، هپاتیت B و D بین **۳۰ تا ۱۸۰ روز (به طور متوسط ۸ تا ۱۲ هفته)**، هپاتیت C بین **۱۵ تا ۱۶۰ روز (به طور متوسط ۷ هفته)** و هپاتیت E بین **۱۴ تا ۶۰ روز (به طور متوسط ۵ تا ۶ هفته)** متغیر می‌باشد.

علائم اوّلیه (پرودرومال): علائم اوّلیه و مقدماتی هپاتیت حاد، **سیستمیک** بوده و بسیار متغیر هستند. علائم Constitutional مانند بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، خستگی، Malaise، درد مفاصل و عضلات، سردرد، فتوفوبی، فارنژیت، سرفه و Coryza، **یک تا ۲ هفته** قبل از آغاز یرقان ایجاد می‌شوند. **تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی** غالباً با تغییر در **حس بویایی و چشایی** همراه هستند. **تب خفیفی** بین ۳۸ تا ۳۹ درجه سانتیگراد معمولاً در هپاتیت A و E مشاهده می‌شود. شیوع تب در **هپاتیت‌های A و E** بیشتر از هپاتیت‌های B و C است، مگر آنکه هپاتیت B با **سندرم شبه سرم**[1] شروع گردد. ممکن است یک تا ۵ روز قبل از بروز یرقان، **ادرار بیمار تیره** و **مدفوع کمرنگ و گِلی رنگ**[2] شود.

1- Serum sickness-like syndrome
2- Clay-colored stools

مرحله ایکتریک: با شروع **یرقان**، علائم Constitutional مقدماتی غالباً کاهش می‌یابند اما در برخی از بیماران **کاهش وزن بین ۲/۵ تا ۵ کیلوگرم** شایع بوده و ممکن است در تمام مرحله **یرقان** نیز ادامه پیدا کند. **کبد، بزرگ و تندر** گردیده و می‌تواند با **درد RUQ شکم** همراه باشد. **اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی گردنی** در ۱۰ تا ۲۰٪ مبتلایان به هپاتیت حاد وجود دارد. به ندرت **آنژیوم عنکبوتی** در مرحله یرقان ظاهر می‌گردند و در دوره نقاهت ناپدید می‌شوند.

مرحله بهبودی (Recovery): در مرحله بهبودی، علائم Constitutional از بین می‌روند اما **بزرگی کبد** و **اختلال در آزمایشات بیوشیمیایی کبد** باقی می‌ماند. طول مدت مرحله بعد از یرقان بین **۲ تا ۱۲ هفته** بوده که این مدت در هپاتیت‌های B و C، **طولانی‌تر** است. در تعداد زیادی از مبتلایان به هپاتیت ویروسی، یرقان ایجاد نمی‌شود. **بهبود کامل بالینی و بیوشیمیایی ۱ تا ۲ ماه بعد از تمام موارد هپاتیت A و E و ۳ تا ۴ ماه بعد از شروع یرقان در $\frac{3}{4}$ مبتلایان به هپاتیت‌های بدون عارضه و Self-limited نوع B و C رخ می‌دهد.**

نکته‌ای بسیار مهم هپاتیت حاد B در **۹۵ تا ۹۹٪** موارد Self-limited بوده، در صورتی که هپاتیت C فقط در حدود ۱۵ تا ۲۰٪ موارد Self-limited است.

عفونت همزمان HDV و HBV: عفونت با HDV ممکن است در عفونت هپاتیت B حاد یا مزمن رخ دهد و مدت آن به طول مدت عفونت HBV وابسته است. هنگامی که عفونت هپاتیت D و B به طور همزمان بروز نمایند، تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی آن از هپاتیت B غیرقابل افتراق است.

نکته در اغلب موارد عفونت حاد هپاتیت D وقتی بر عفونت مزمن هپاتیت B اضافه گردد، به سمت مزمن‌شدن می‌رود.

نکته اضافه شدن هپاتیت D در بیماری که هپاتیت مزمن B دارد، غالباً سبب **تشدید علائم بالینی** می‌گردد.

دوره‌های تشدید هپاتیت مزمن B: گاهی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B دوره‌های تشدید علائم بالینی رخ می‌دهد که علت آن ایجاد یک **موتاسیون Precore** است.

فعال شدن هپاتیت B و C

۱- **شیمی درمانی سیتوتوکسیک** موجب فعال شدن مجدد **هپاتیت مزمن C** می‌شود.

۲- درمان با **anti- TNF** و **ریتوکسیماب (Anti-CD20)** موجب فعال شدن مجدد **هپاتیت B و C** می‌گردد.

یافته‌های آزمایشگاهی

آمینوترانسفرازهای سرم: آمینوترانسفرازهای سرم (AST و ALT) در طی دوره مقدماتی (پرودرومال) هپاتیت حاد و قبل از افزایش بیلی‌روبین، به میزان متغیری **بالا** می‌روند. **مقدار این آنزیم‌ها (AST و ALT) با شدت آسیب کبدی ارتباط مستقیمی ندارند (۱۰۰٪ امتحانی)**. حداکثر افزایش این آنزیم‌ها از **۴۰۰ تا ۴۰۰۰** واحد بین‌المللی یا بیشتر متغیر است. این مقادیر مربوط به زمانی بوده که بیمار به یرقان دچار گردیده است. AST و ALT در مرحله Recovery تدریجاً کاهش پیدا می‌کنند. تشخیص **هپاتیت غیرایکتریک** براساس **علائم بالینی و افزایش سطح آمینوترانسفرازها** است.

نکته شایع‌ترین علل افزایش آمینوترانسفرازهای سرم به مساوی یا بیشتر از ۱۰۰۰ IU/L، عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- آسیب ایسکمیک کبد

۲- آسیب کبدی ناشی از دارو (به خصوص استامینوفن)
۳- هپاتیت ویروسی حاد
۴- اختلالات صفراوی - پانکراسی

بیلی‌روبین: هنگامی که بیلی‌روبین سرم از ۲/۵mg/dL بالاتر برود، زردی در **اسکلرا** یا **پوست** ظاهر می‌شود. زمانی که بیلی‌روبین سرم به ۲۰-۵mg/dL رسید، **یرقان** مشاهده می‌شود. امکان دارد علی‌رغم کاهش یافتن سطوح آمینوترانسفرازها، بیلی‌روبین به افزایش خود ادامه دهد. در اکثر موارد، بیلی‌روبین توتال به صورت **مساوی به بیلی‌روبین کنژوگه و غیرکنژوگه** تقسیم می‌گردد.

نکته اگر بیلی‌روبین سرم بیش از ۲۰mg/dL گردید، می‌توان نتیجه گرفت که بیماری **شدید** است.

نکته در بعضی از بیماران که مبتلا به آنمی‌های همولیتیک مانند **کمبود G6PD** و **آنمی سیکل‌سل** هستند، بیلی‌روبین بالا شایع است که علت آن اضافه‌شدن همولیز می‌باشد. در این افراد میزان بیلی‌روبین به بیش از ۳۰mg/dL می‌رسد، اما این میزان الزاماً به معنای پیش‌آگهی بد نیست.

CBC: نوتروپنی و لنفوپنی، موقتی بوده و متعاقب آن **لنفوسیتوز نسبی** ظاهر می‌شود. **لنفوسیت‌های آتیپیک** در طی مرحله حاد به طور شایع دیده می‌شوند (۲ تا ۲۰٪).

تست‌های انعقادی (PT): اندازه‌گیری PT در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی بسیار مهم است. زیرا افزایش آن نشان‌دهنده **پیش‌آگهی بد** (به علت اختلال شدید سنتز کبدی و نکروز گسترده هپاتوسلولر) است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. گاهاً PT طولانی ممکن است با **افزایش مختصر بیلی‌روبین سرم و آمینوترانسفرازها** همراه باشد.

گلوکز خون: تهوع و استفراغ طولانی، عدم مصرف کافی کربوهیدرات‌ها و ذخایر ناکافی گلیکوژن می‌تواند موجب **هیپوگلیسمی** در مبتلایان به **هپاتیت شدید ویروسی** شود.

سایر موارد: سایر تغییرات آزمایشگاهی در هپاتیت حاد عبارتند از:

۱- **آلکالن فسفاتاز** سرم ممکن است طبیعی باشد یا کمی افزایش یافته باشد؛ در صورتی که **آلبومین سرم** در هپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه کاهش نمی‌یابد.

۲- در برخی از بیماران، **استئاتوره خفیف و گذرا** و همچنین **هماچوری میکروسکوپی خفیف و پروتئینوری ناچیز** مشاهده می‌شود.

۳- افزایش خفیف **گاماگلوبولین** در هپاتیت حاد شایع است. در $\frac{1}{3}$ موارد در دوره حاد هپاتیت ویروسی افزایش IgM و IgG وجود دارد، ولی افزایش IgM بیشتر کاراکتریستیک **هپاتیت A** است.

۴- در هپاتیت حاد ویروسی، **آنتی‌بادی‌های ضدعضله صاف** و سایر اجزای سلول به وجود می‌آیند. همچنین **فاکتور روماتوئید، ANA و آنتی‌بادی هتروفیل** با تیتر کم یافت می‌شوند.

۵- در هپاتیت C و D، **آنتی‌بادی‌های میکروزوم‌های کبد و کلیه (LKM)** ممکن است، ایجاد شوند.

۶- نوع آنتی‌بادی LKM در هپاتیت C و D با همدیگر و نیز آنتی‌بادی LKM که کاراکتریستیک هپاتیت مزمن اتوایمیون نوع II می‌باشد، تفاوت دارند.

مثال **تمام موارد زیر در پیش‌آگهی هپاتیت حاد مؤثر هستند، بجز:**
(دستیاری - اسفند ۸۶)

الف) سن بالا
ب) افزایش PT
ج) افزایش بیلی‌روبین مستقیم
د) افزایش ALT و AST

الف ب ج د

آزمایشات سرولوژیک تشخیص هپاتیت

هپاتیت A: تشخیص هپاتیت A براساس شناسایی **IgM ضدویروس هپاتیت A (IgM anti-HAV)** در دوره حاد بیماری است. **فاکتور روماتوئید (RF)** ممکن است موجب **مثبت کاذب** این تست شود.

هپاتیت B: هپاتیت B غالباً براساس شناسایی **HBsAg سرم**، تشخیص داده می‌شود. در مواردی که مقدار HBsAg بسیار کم است، تشخیص بیماری براساس **وجود anti-HBc نوع IgM** می‌باشد.

● **HBsAg:** تیتر HBsAg، **رابطه کمی با شدت تظاهرات بالینی** دارد. در حقیقت ارتباط معکوسی بین غلظت HBsAg و شدت صدمه کبدی وجود دارد **(۱۰۰٪ امتحانی)**. تیتر HBsAg در افراد **دچار سرکوب سیستم ایمنی** در بالاترین میزان، در مبتلایان به **بیماری مزمن کبدی** کمتر و در بیماران با **هپاتیت حاد فولمینانت** در حد بسیار پائینی قراردارد **(جدول ۴-۱۴)**.

توجه میزان آسیب کبدی در هپاتیت B بیشتر وابسته به **پاسخ سیستم ایمنی** بوده تا میزان HBsAg سرم.

● **HBeAg:** مارکر سرولوژیک دیگری که در افراد مبتلا به هپاتیت B با ارزش است، **HBeAg** می‌باشد. کاربرد اصلی این مارکر، **عفونت‌زایی نسبی**[1] است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. از آنجایی که HBeAg همواره در ابتدای هپاتیت حاد B مشاهده می‌گردد، لذا اندازه‌گیری HBeAg در **پیگیری عفونت‌های مزمن** با ارزش است.

● **anti-HBc:** در مواردی که میزان HBsAg بالا بوده اما مدت بالا بودن آن، معلوم نمی‌باشد، اندازه‌گیری anti-HBc نوع IgM در افتراق عفونت حاد از مزمن مفید است. در **عفونت حاد یا اخیر**، IgM anti-HBc مثبت است در صورتی که در **عفونت مزمن**، IgM anti-HBc منفی ولی IgG anti-HBc مثبت می‌باشد.

نکته در بیماران با تیتر بالای **فاکتور روماتوئید (RF)** ممکن است پاسخ IgM anti-HBe مثبت کاذب باشد. همچنین IgM anti-HBe ممکن است در هنگام **فعال شدن مجدد هپاتیت B مزمن** به وجود آید.

● **anti-HBs:** در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد B که HBsAg مثبت می‌باشد، به ندرت می‌توان anti-HBs را شناسایی نمود، ولی در ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به هپاتیت B مزمن ممکن است مقدار کمی anti-HBs وجود داشته باشد.

نکته‌ای بسیار مهم **بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B** که فقط از HBsAg تشکیل یافته است، anti-HBs تنها مارکر سرولوژیک است که ظاهر می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **HBV-DNA:** DNA ویروس هپاتیت B سرم مانند HBeAg، نشانه **همانندسازی ویروس** هپاتیت B است، اما آزمون‌های اندازه‌گیری DNA، **حساس‌تر و دقیق‌تر** هستند. این مارکرها برای پیگیری سیر همانندسازی HBV در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن که داروهای ضدویروسی مثل اینترفرون یا آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مصرف می‌کنند، مفید هستند.

۱- در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است، رابطه مستقیمی بین **همانندسازی HBV** (که از روی میزان **HBV-DNA سرم** معلوم می‌شود) و **درجه آسیب کبدی** وجود دارد.

۲- DNA ویروس HBV را می‌توان به کمک **PCR** تشخیص داد.

۳- در مبتلایان به هپاتیت B مزمن، سطوح بالای HBV-DNA، ریسک **سیروز، عدم جبران کبدی و کارسینوم هپاتوسلولر** را بالا می‌برد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- همانندسازی HBV به وسیله داروهای ضدویروس **کاهش** می‌یابد.

1- Relative infectivity

جدول ۴-۱۴. الگوهای سرولوژیک مختلف هپاتیت B (۱۰۰٪ امتحانی)

HbsAg	Anti Hbs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	تفسیر
+	-	IgM	+	-	هپاتیت حاد B، عفونت‌زایی بالا
+	-	IgG	+	-	هپاتیت مزمن B، عفونت‌زایی بالا
+	-	IgG	-	+	۱- اواخر هپاتیت حاد B یا هپاتیت مزمن B، عفونت‌زایی پائین ۲- هپاتیت B نوع HBeAg منفی (Precore mutant) (مزمن یا به صورت نادر حاد)
+	+	+	-/+	-/+	۱- HBsAg متعلق به یک Subtype و Anti-HBs هتروتایپ (شایع) ۲- فرآیند تبدیل سرمی از HBsAg به Anti-HBs (نادر)
-	-	IgM	-/+	-/+	۱- هپاتیت حاد B ۲- Anti-HBc window
-	-	IgG	-	-/+	۱- ناقل هپاتیت B از نوع Low-level ۲- هپاتیت B در گذشته دور
-	+	IgG	-	-/+	بهبود هپاتیت B
-	+	-	-	-	۱- ایمونیزاسیون با HBsAg (بعد از واکسیناسیون) ۲- هپاتیت B در گذشته دور (؟) ۳- مثبت کاذب

▣ **هپاتیت C:** در افراد مبتلا به **هپاتیت C**، افزایش اپیزودیک (دوره‌ای) در سطح **آمینوترانسفرازها** دیده می‌شود. تشخیص سرولوژیک هپاتیت C، با تشخیص **anti-HCV در سرم** است. در مرحله مقدماتی هپاتیت C که افزایش آمینوترانسفرازها ایجاد می‌گردد، می‌توان anti-HCV را اندازه‌گیری کرد.

۱- به علت آنکه آزمایش ایمنواسی برای شناسایی anti-HCV اختصاصی نیست، باید از آزمایش سنجش **HCV-RNA** به خصوص در افرادی که احتمال وجود عفونت قبلی در آنها کم است (مثل **اهداکنندگان خون و کسانی که RF مثبت هستند**) استفاده نمود.

۲- حساس‌ترین آزمایش و **استاندارد طلایی** برای تشخیص هپاتیت C، سنجش **RNA ویروس هپاتیت C (HCV-RNA)** به کمک **PCR** است. در مبتلایان به هپاتیت C حاد HCV-RNA را می‌توان حتی پیش از افزایش حاد آمینوترانسفرازها و قبل از ایجاد anti-HCV شناسایی نمود. **وجود anti-HCV تشخیص هپاتیت C را تقویت و آزمون HCV-RNA تشخیص را قطعی می‌نماید.**

۳- RNA ویروس هپاتیت C (HCV-RNA)، به صورت دائم و در برخی از موارد به طور متناوب در بیماران مبتلا به **هپاتیت C مزمن و ناقلین بدون علامت** که آزمون‌های کبدی آنها طبیعی می‌باشند، مثبت باقی می‌مانند.

۴- سطح HCV-RNA معیار مناسبی برای تعیین شدت بیماری و پیش‌آگهی نیست ولی برای **پیش‌بینی پاسخ به درمان ضدویروسی** مناسب می‌باشد؛ لذا در طی درمان هپاتیت C و بعد از آن، **مانیتورینگ HCV-RNA** اندیکاسیون دارد.

۵- اگر نتیجه تمام آزمایشات منفی باشد و بیمار به طور مشخص به هپاتیت ناشی از تماس پوستی با خون یا فرآورده‌های آن مبتلا باشد، تشخیص احتمالی، **هپاتیت ناشی از عوامل ناشناخته** است.

۶- در برخی از افراد مبتلا به هپاتیت C، anti-HBc در خونشان وجود دارد، که نشان‌دهنده این مسئله است که در بعضی از جوامع خطر ابتلاء **چند عامل** از راه **خون** وجود دارد. anti-HBc در این موارد، همیشه از نوع IgG بوده و نشانه عفونت HBV در گذشته دور و ندرتاً عفونت فعلی هپاتیت B با تعداد کم ویروس می‌باشد.

۷- اگر anti-HCV، **مثبت** ولی HCV-RNA، **منفی** باشد؛ حاکی از بهبودی خودبه‌خودی یا ناشی از درمان هپاتیت C می‌باشد.

▣ **هپاتیت D:** هپاتیت D را می‌توان با شناسایی آنتی‌ژن HDV در داخل کبد یا به کمک اندازه‌گیری تغییرات **anti-HDV** (افزایش تیتر anti-HDV یا پیدایش ناگهانی anti-HDV) تشخیص داد. وجود آنتی‌ژن HDV در سرم علامت عفونت حاد بوده و فقط برای مدت کوتاهی قابل شناسایی است.

۱- anti-HDV با ناپدید شدن HBsAg غالباً غیرقابل شناسایی می‌شود. لذا تشخیص سرولوژیک گذشته‌نگر عفونت همزمان HBV و HDV مشکل است.

۲- در بیمار مبتلا به هپاتیت حاد که دارای HBsAg و anti-HDV در سرمش می‌باشد، با مشخص نمودن نوع **anti-HBc** می‌توان رابطه بین عفونت HBV و HDV را مشخص کرد. در عفونت همزمان HBV و HDV **(Co-Infection)** به صورت حاد، **anti-HBc** از نوع **IgM** می‌باشد، در صورتی که عفونت HDV که به عفونت مزمن HBV اضافه گردیده **(Superimposed)** است، **anti-HBc** از نوع **IgG** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

▣ **هپاتیت E:** تغییرات سرولوژیک و ویرولوژیک هپاتیت E مشابه هپاتیت حاد A است. ترتیب تغییرات در هپاتیت E عبارتند از: **۱-** ریزش ویروس در مدفوع، **۲-** ویرمی، **۳-** ایجاد IgM anti-HEV در سرم در ۳ ماه اوّل بعد از عفونت، **۴-** بعد از ۳ ماه، IgG anti-HEV در خون ایجاد شده و تا مدتی طولانی باقی می‌ماند.

▣ **بیوپسی کبد:** بیوپسی کبد در بررسی هپاتیت حاد ویروسی به ندرت لازم می‌شود. بیوپسی هنگامی انجام می‌شود که یا هپاتیت حاد مورد **شک** باشد یا شواهدی بالینی مطرح‌کننده **هپاتیت مزمن** باشند.

مثال **کدام وضعیت بالینی از نظر ابتلا به هپاتیت B کمتر با یافته‌های زیر مطابقت دارد؟**

HBsAg: منفی، Anti-HBs: مثبت، Anti-HBc: منفی

HBeAg: منفی، Anti-HBe: منفی

(پرانترنی ـ اسفند ۱۴۰۰)

الف) Immunization with HBsAg (after vaccination)

ب) Hepatitis B in the remote past

ج) False-positive result

د) Low-level hepatitis B carrier

الف ب ج **د**

مثال آقای ۳۵ ساله با نتایج آزمایشات زیر جهت مشورت به شما مراجعه می‌کند. در حال حاضر هیچ شکایت یا علامتی ندارد. در آزمایشات بیمار:

AST=20, ALT=25, ALK-P=250, Bil T=1.2, Bil D=0.3

HBsAg=negative, HBs Ab=positive, HBcAb=negative

در این فرد کدام جمله درست است؟

(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۱۰ و ۸ کشوری [دانشگاه تهران و کرمان])

الف) بیمار در حال حاضر عفونت با ویروس هپاتیت B دارد.

ب) بیمار واکسن هپاتیت B دریافت کرده است.

ج) اطلاعات فعلی برای قضاوت کافی نمی‌باشد و انجام آزمایشات تکمیلی ضروری است.

د) بیمار قبلاً عفونت با ویروس هپاتیت B داشته و فعلاً بهبود یافته است.

الف **ب** ج د

مثال خانم جوانی ۶ ماه بعد از ازدواج متوجه ابتلاء همسرش به هپاتیت B مزمن از مدت‌ها قبل می‌شود. در آزمایشات بارداری HBs Ag منفی، ولی Anti HBc IgG و Anti-HBs مثبت هستند. در مورد هپاتیت B کدام اقدام برای وی مناسب است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) نیاز به اقدام دیگری ندارد.

ب) دوره کامل واکسیناسیون همراه با ایمونوگلوبولین

ج) تجویز ایمونوگلوبولین و واکسن هنگام تولد نوزادش

د) واکسیناسیون مادر در اوّلین فرصت بعد از زایمان

الف ب ج د

مثال کدامیک از آزمایشات زیر در افتراق بیمار با سابقه واکسیناسیون هپاتیت B و بیمار با سابقه ابتلای قبلی به هپاتیت B، کمک‌کننده‌تر است؟

(پرانترنی ـ شهریور ۹۹)

الف) HBeAg

ب) HBeAb

ج) HBcAb

د) HBsAb

توضیح: برای افتراق ایمنی به دنبال ابتلا و ایمنی متعاقب واکسیناسیون تنها مارکری که قادر به افتراق این دو می‌باشد، توجه به **anti-HBc** است که در ایمنی به دنبال واکسیناسیون، **منفی** ولی در ایمنی متعاقب ابتلا، **مثبت** خواهد بود.

الف ب **ج** د

مثال آقای ۳۹ ساله پرسنل آزمایشگاه با آزمایشات زیر مراجعه کرده است:

HBsAg=(-), HBs Ab=100 (Normal>10),

HBc Ab IgG= (+), HBeAg= (-), HBeAb= (+)

کدامیک از تشخیص‌های زیر مطرح است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) بهبود یافته از هپاتیت B

ب) ایمنی پس از واکسیناسیون هپاتیت B

ج) هپاتیت B ناقل مزمن

د) هپاتیت حاد B

الف ب ج د

مثال خانم ۲۷ ساله به دلیل سرماخوردگی و آبریزش از بینی و درد اندام از هفته قبل در حال مصرف داروهای آنتی هیستامین و ضد درد می‌باشد. در معاینه فیزیکی بجز آدنوپاتی کوچک گردنی نکته دیگری مشهود نمی‌باشد. سابقه بیماری و مسافرت یا مصرف دارو در گذشته منفی است. در آزمایشات انجام شده:

Hb:13.2	**ALT:57 (10-38)**
WBC:7800	**AST:49 (10-38)**
Plt:156000	**ALP:232 (100-270)**

Anti HCV Ab = Positive, RF = Positive

قدم بعدی کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) HCV Ab در همسر بیمار

ب) مشاور روماتولوژی

ج) شروع درمان آنتی HCV

د) HCV RNA به روش PCR

الف ب ج **د**

مثال آزمایش غربالگری عفونت ویروسی هپاتیت C در افراد پرخطر مانند استفاده‌کنندگان از داروهای اعتیادآور تزریقی مبتلا به عفونت HIV با کدام تست انجام می‌شود؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) Serum ALT

ب) HCV-RNA-PCR

ج) Anti HCV Ab ایمونواسی

د) Serum HCV Antigen Test

الف ب **ج** د

مثال در بیماری با علائم بالینی و آزمایشگاهی دال بر هپاتیت حاد و عفونت همزمان هپاتیت B و هپاتیت D، کدامیک از آزمایشات زیر می‌تواند Co-infection را از Super infection افتراق دهد؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۱)

الف) HBeAg

ب) IgM Anti HBc

ج) HBV-DNA

د) HDV-RNA

الف **ب** ج د

مثال در بیماری با علائم هپاتیت حاد، که در بررسی‌های اوّلیه به عمل آمده، HBs Ag+ و HDV Ab+ دارد. کدام آزمایش زیر به تعیین ارتباط این دو عفونت کمک می‌کند؟ *(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) HBe Ag

ب) Anti HBe

ج) IgM anti HBc

د) HDV RNA PCR

الف ب **ج** د

الگوریتم تشخیص سرولوژیک انواع هپاتیت

▣ **چهار آزمایش اوّلیه در هپاتیت حاد:** در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد باید چهار آزمایش سرمی انجام شود که عبارتند از (جدول ۵-۱۴) (۱۰۰٪ امتحانی):

الف) **HBsAg**

ب) **IgM anti-HAV**

ج) **IgM anti-HBc**

د) **anti-HCV**

۱- وجود HBsAg با یا بدون IgM anti-HBc نشان‌دهنده عفونت HBV است. اگر IgM anti-HBc وجود داشته باشد، نشان‌دهنده **هپاتیت B حاد** است و اگر IgM anti-HBc وجود نداشته باشد، **هپاتیت B مزمن** خواهد بود.

جدول ۵-۱۴. Approach ساده تشخیصی در بیمارانی که دارای علائم هپاتیت حاد هستند

تفسیر تشخیصی	anti-HCV	IgM anti-HBc	IgM anti-HAV	HBsAg
	آزمایشات سرولوژیک بیماران			
هپاتیت حاد B	-	+	-	+
هپاتیت مزمن B	-	-	-	+
هپاتیت حاد A که به هپاتیت مزمن B اضافه شده	-	-	+	+
هپاتیت حاد A و B	-	+	+	+
هپاتیت حاد A	-	-	+	-
هپاتیت حاد A و B (HBsAg کمتر از میزان تشخیصی)	-	+	+	-
هپاتیت حاد B (HBsAg کمتر از میزان تشخیصی)	-	+	-	-
هپاتیت حاد C	+	-	-	-

۲- اگر IgM anti-HBc قابل شناسایی باشد در فقدان HBsAg می‌توان هپاتیت B حاد را تشخیص داد.

۳- **تشخیص هپاتیت A** براساس وجود **IgM anti-HAV** است. اگر IgM anti-HAV و HBsAg هر دو موجود باشند، **عفونت همزمان HBV و HAV** وجود دارد. اگر IgM anti-HBc وجود داشته باشد، بیمار به **هپاتیت حاد همزمان A و B** مبتلا شده است. اگر IgM anti-HBc قابل شناسایی نباشد، بیمار مبتلا به **هپاتیت مزمن B** می‌باشد که **عفونت حاد A** به آن اضافه گردیده است.

۴- تشخیص **هپاتیت C** براساس آزمایش anti-HCV است. در صورتی که هیچکدام از مارکرهای سرولوژیک گفته شده وجود نداشته باشند تشخیص احتمالی **هپاتیت «nonC، nonB، nonA»** خواهد بود.

آزمایشات اوّلیه در هپاتیت مزمن: در افراد مبتلا به **هپاتیت مزمن** آزمایشات درخواستی اوّلیه عبارتند از: **HBsAg** و **anti-HCV**

۱- مثبت‌شدن anti-HCV به نفع **هپاتیت C مزمن** بوده و این تشخیص با HCV-RNA تائید می‌شود.

۲- اگر از نظر سرولوژیک تشخیص هپاتیت مزمن B مطرح شد باید آزمایشات HBeAg و anti-HBe برای بررسی عفونت‌زایی نسبی انجام گیرد. در این بیماران آزمایش HBV-DNA شاخص حساس و دقیقتری برای مشخص نمودن همانندسازی ویروس می‌باشد.

ارزیابی هپاتیت D: در بیماران مبتلا به هپاتیت B، سنجش anti-HDV در شرایط زیر مفید خواهد بود: ۱- موارد **شدید و فولمینانت** بیماری، ۲- موارد **مزمن شدید**، ۳- دوره‌های **تشدید علائم شبیه هپاتیت حاد در هپاتیت مزمن B**، ۴- افرادی که از راه پوست **مکرراً** در معرض ویروس می‌باشند، ۵- کسانی که در مناطق آندمیک **هپاتیت D** زندگی می‌کنند.

مثال **سرباز ۱۹ ساله‌ای با ضعف و بی‌حالی، بی‌اشتهایی و پررنگ شدن ادرار مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی نتایج زیر بدست آمده است:**

HBsAg = Negative, AST = 850U/L

ALT = 1100U/L, Anti-HBs = positive

IgG Anti-HBc = Positive

AIKph = 350U/L — Total Bilirubin = 5 mg/dL

HBeAg = Negtive — Direct Bilirubin = 4mg/dL

IgM Anti HAV = Positive

کدام تشخیص مطرح است؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۸)*

الف) هپاتیت حاد B و هپاتیت حاد A

ب) هپاتیت مزمن B و هپاتیت حاد A

ج) هپاتیت مزمن B و بهبودی از هپاتیت A

د) هپاتیت حاد A و بهبودی از هپاتیت B

الف ب ج **د**

مثال **مرد ۴۲ ساله‌ای با ضعف، بی‌حالی و تب مراجعه کرده است. در آزمایشات:**

AST= 600 U/L — ALT= 850 U/L

ALKP= 380 U/L — T.Bil= 8 & Direct Bili= 4.9mg/dl

می‌باشد. اندازه‌گیری همه موارد زیر به تشخیص کمک می‌کنند، بجز؟ *(دستیاری اردیبهشت ـ ۹۵)*

الف) Anti HCV Ab — ب) IgM anti HAV

ج) IgM anti HBc — د) IgM anti HEV

الف ب ج **د**

مثال **پسر ۲۳ ساله‌ای با تهوع و استفراغ و میالژی از هفته قبل و ایکتر از روز گذشته مراجعه می‌کند. در آزمایشات انجام شده ALT = 1500، AST = 1320، BIL = 3 دارد. در ماه گذشته مسافرت به جنوب داشته ولی تماس با فرد مشکوک به بیماری کبدی را ذکر نمی‌کند، محتمل‌ترین تشخیص کدام است و چه تست آزمایشگاهی برای وی را درخواست می‌کنید؟** *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) هپاتیت حاد A و آنتی بادی توتال علیه HAV

ب) هپاتیت حاد A و IgM آنتی بادی علیه HAV

ج) هپاتیت حاد C و بررسی PCR ویروس

د) هپاتیت حاد B و بررسی PCR ویروس

الف **ب** ج د

مثال **آزمایشات بیماری به قرار زیر است:**

AST = 600, Bil D = 7, Bil T = 6, HBsAg = +

ALT = 700 , AIb = 4, HBcAb (IgM) = +

ALP = 250, PT = 13 (کنترل PT = 12)

چه تشخیصی مطرح می‌باشد؟

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

الف) هپاتیت مزمن B ب) Window period هپاتیت B

ج) Recovery از هپاتیت حاد B د) هپاتیت حاد B

الف ب ج د

مثال بیمار پسر ۱۲ ساله‌ای است که به علت ضعف، بی‌حالی و ایکتر مراجعه نموده است. در بررسی:

AST=800	HBSAg+	HBC Ab (IgM)+
ALT=950	HBS Ab-	HAV Ab (IgM)+
ALP=470	HCV Ab-	

کدامیک از عفونت‌های زیر برای بیمار مطرح است؟

(پرانترنی اسفند ۹۶ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

الف) هپاتیت حاد B ب) هپاتیت حاد A و هپاتیت حاد B

ج) هپاتیت حاد A و هپاتیت مزمن B د) هپاتیت مزمن A و هپاتیت مزمن B

الف ب ج د

پیش‌آگهی

۱- تقریباً تمام بیماران مبتلا به **هپاتیت A**، بدون هیچگونه عارضه‌ای، به طور **کامل** بهبود خواهند یافت. در **۹۵ تا ۹۹٪** از مبتلایان به **هپاتیت B**، بهبودی **کامل** حاصل می‌گردد. بیماران مُسنی که دچار **اختلالات زمینه‌ای شدید** هستند، معمولاً دچار هپاتیت شدید و طولانی می‌شوند.

۲- **آسیت، ادم محیطی و علائم آنسفالوپاتی کبدی در بدو مراجعه**، نشان‌دهنده پیش‌آگهی **بد** بیماری هستند. همچنین **طولانی‌شدن زمان پروترومبین (PT)**، **کاهش میزان آلبومین سرم، هیپوگلیسمی و افزایش شدید بیلی‌روبین سرم**، نشانه‌های بیماری شدید هپاتوسلولر می‌باشند. بیمارانی که علائم فوق را نشان می‌دهند، باید سریعاً در بیمارستان **بستری** شوند. میزان مرگ‌ومیر ناشی از هپاتیت A و B خیلی کم است (تقریباً ۰/۱ درصد) اما در افراد مُسن و وجود اختلالات زمینه‌ای ناتوان‌کننده، این میزان افزایش می‌یابد. در بیمارانی که به اندازه‌ای ill هستند که به علت هپاتیت حاد B در بیمارستان بستری می‌شوند، میزان مرگ و میر **۱٪** است.

۳- **شدت هپاتیت C** در طی مرحله حاد، از هپاتیت B کمتر است و احتمال اینکه غیرایکتریک باشد، بیشتر است و مرگ و میر نادر است.

۴- در **طغیان‌های (Outbreaks) هپاتیت E** که توسط آب آلوده در هندوستان و آسیا رخ داده است، میزان مرگ‌ومیر ۱ تا ۲٪ و در **زنان حامله**، ۱۰ تا ۲۰٪ بوده است.

۵- میزان مرگ در بیماران مبتلا به **هپاتیت حاد B و هپاتیت حاد D همزمان**، الزاماً بیشتر از هپاتیت حاد B تنها نیست.

۶- در افراد مبتلا به هپاتیت مزمن B که هپاتیت D به آنها اضافه شده است، احتمال **هپاتیت فولمینانت و مرگ** بیشتر می‌شود.

۷- میزان مرگ‌ومیر **هپاتیت D** مشخص نیست، اما در جوامعی که میزان ناقلین هپاتیت B در آنها زیاد است، میزان مرگ‌ومیر ناشی از هپاتیت D **(تب Labrea)**، بیشتر از ۲۰٪ خواهد بود.

مثال افزایش کدامیک از شاخص‌های زیر، در بیمار مبتلا به **هپاتیت حاد ویروسی** با شدت بیشتر آسیب کبدی و پروگنوز، **بدتر** همراه است؟

(دستیاری ـ مرداد ۹۹)

الف) ترانس آمینازها ب) بیلی‌روبین

ج) آلکالن فسفاتاز د) لکوسیت‌ها

الف ب ج د

عوارض

■ **هپاتیت عودکننده:** تعداد کمی از افراد مبتلا به هپاتیت A چند هفته تا چند ماه بعد از بهبودی دچار **عود هپاتیت (Relapsing Hepatitis)** می‌شوند. عود با ظهور مجدد علائم، افزایش آمینوترانسفرازها، گاهاً یرقان و دفع ویروس HAV از مدفوع تظاهر می‌یابد.

■ **هپاتیت کلستاتیک:** شکل غیرمعمول دیگر هپاتیت A، **هپاتیت کلستاتیک** است که با زردی طول کشیده کلستاتیک و خارش تظاهر می‌یابد.

نکته به ندرت آزمایشات غیرطبیعی کبدی در **هپاتیت A** برای **چندین ماه** و حتی **یک سال** غیرطبیعی باقی می‌مانند.

نکته هپاتیت A بیماری **خودمحدودی** بوده و به سمت بیماری مزمن کبدی پیشرفت نمی‌کند.

■ **سندرم شبه بیماری سرم:** در **دوره مقدماتی (Prodromal) هپاتیت B**، در ۵ تا ۱۰٪ بیماران، سندرمی شبیه به بیماری سرم ایجاد می‌شود. این سندرم با **آرترالژی، آرتریت، راش، آنژیوادم** و ندرتاً **هماچوری و پروتئینوری** تظاهر می‌یابد. این سندرم **قبل از ایجاد زردی** ظاهر می‌شود و اغلب با سایر بیماری‌های روماتیسمی اشتباه می‌شود. تشخیص این سندرم با اندازه‌گیری **آمینوترانسفرازها (که همواره بالا می‌باشد) و HBsAg سرم** قطعی می‌شود.

■ **کرایوگلبولینمی مختلط اساسی:** کرایوگلبولینمی مختلط اساسی (EMC) یک بیماری به علت **کمپلکس ایمنی** بوده که می‌تواند در همراهی با **هپاتیت C** ایجاد شود. همچنین EMC می‌تواند بخشی از طیف بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو سلول B باشد که به ندرت ممکن است به سمت ایجاد لنفوم سلول B پیشرفت کند.

■ **بیماری‌های پوستی:** **لیکن‌پلان و پورفیری جلدی تأخیری** در همراهی با **هپاتیت C** مشاهده شده‌اند.

■ **سندرم متابولیک:** در عفونت **HCV** ممکن است **استئاتوز کبدی (کبد چرب)**، **هیپرکلسترولمی، مقاومت به انسولین، دیابت تیپ ۲** و دیگر تظاهرات **سندرم متابولیک** رخ دهد. هم کبد چرب و هم مقاومت به انسولین، **فیبروز کبدی را تسریع کرده و پاسخ به داروهای ضدویروسی را کند و کم اثر می‌کند.**

■ **سایر عوارض هپاتیت C:** هپاتیت مزمن C با عوارض دیگری نیز همراهی دارد که عبارتند از: **۱**- بیماری‌های قلبی ـ عروقی و عروق مغزی، **۲**- بیماری کلیوی، **۳**- اختلالات روماتولوژیک و ایمنولوژیک، **۴**- اختلالات روانی و شناختی (که بسیاری از بیماران به آن **Brain fog** می‌گویند)، **۵**- کارسینوم هپاتوسلولر و **۶**- بدخیمی‌های غیرکبدی

■ **هپاتیت برق‌آسا (فولمینانت)**

● **اهمیت:** شدیدترین و خطرناک‌ترین عارضه هپاتیت ویروسی، هپاتیت برق‌آسا (فولمینانت) است که به صورت **نکروز وسیع کبد** بوده و خوشبختانه بسیار نادر است.

● **اتیولوژی:** این عارضه اغلب در **هپاتیت‌های B و D** و نیز **هپاتیت E** رخ می‌دهد. موارد نادری از هپاتیت A فولمینانت در افراد مسن و کسانی که **بیماری مزمن زمینه‌ای کبد (هپاتیت مزمن B و C)** دارند، گزارش شده است.

۱- **هپاتیت B** عامل ایجاد بیش از ۵۰٪ موارد هپاتیت فولمینانت می‌باشد، که قسمت زیادی از آنها همراه با عفونت HDV و تعداد زیادی همراه با هپاتیت C زمینه‌ای هستند.

۲- هپاتیت فولمینانت به ندرت در **هپاتیت D** گزارش شده است.

۳- **هپاتیت E** در ۱ تا ۲٪ تمام افراد و تا ۲۰٪ **زنان حامله** موجب هپاتیت فولمینانت می‌شوند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **علائم بالینی:** بیماران مبتلا به هپاتیت فولمینانت با علائم و نشانه‌های آنسفالوپاتی به پزشک مراجعه می‌کنند که ممکن است به کومای عمیق تبدیل شود. **کبد غالباً کوچک** شده و **PT خیلی طولانی** گردیده است. **کبد چروکیده، افزایش سریع بیلی‌روبین سرم و افزایش قابل توجه PT** حتی در صورت کاهش سطوح آمینوترانسفرازها به همراه **کنفوزیون، عدم درک موقعیت (Disorientation)، خواب‌آلودگی، آسیت و ادم** نشان‌دهنده نارسایی کبدی و آنسفالوپاتی است.

● **عوارض: ادم مغزی، فشار روی ساقه مغزی، خونریزی گوارشی، سپسیس، نارسایی تنفسی، کلاپس قلبی - عروقی و نارسایی کلیه** از علل مرگ این بیماران هستند. میزان مرگ‌ومیر **بسیار زیاد** است (در بیمارانی که دچار **کومای عمیق** می‌شوند بیش از ۸۰٪ می‌باشد)؛ ولی در افرادی که زنده می‌مانند از نظر بافت‌شناسی و بیوشیمیایی کاملا بهبود می‌یابند.

● **درمان: پیوند کبد** می‌تواند مبتلایان به هپاتیت فولمینانت را از مرگ نجات دهد.

▣ هپاتیت مزمن

● **هپاتیت مزمن B:** اثبات **ناپدیدشدن HBsAg** بعد از بهبود علائم بالینی هپاتیت B حاد، بسیار مهم است. در بزرگسالان جوان سالم که سیستم ایمنی خوبی دارند، ۱٪ بیماران مبتلا به هپاتیت علامتدار و حاد B به هپاتیت مزمن تبدیل می‌شوند که در ۵۰٪ از آنها، آنتی‌ژن ظرف چند سال بعد، از خون پاک می‌شود؛ اما ۵۰٪ دیگر، همچنان به صورت HBsAg مثبت باقی می‌مانند. در این بیماران HBsAg منفی نمی‌شود. مزمن‌شدن هر چقدر که باشد (۱۰٪ یا ۱٪) این بیماران دارای anti-HBc در سرم خود می‌باشند ولی anti-HBs ندارند. این بیماران ممکن است: **۱- ناقلین بدون علامت باشند، ۲- مبتلا به هپاتیت مزمن خفیف باشند، ۳- مبتلا به هپاتیت مزمن متوسط یا شدید با یا بدون سیروز باشند.**

نکته احتمال اینکه بیماران مبتلا به هپاتیت B، ناقل HBsAg شوند به خصوص در **نوزادان**، مبتلایان به **سندرم داون**، افرادی که **همودیالیز مزمن** می‌شوند و بیمارانی که سیستم ایمنی آنها **ضعیف** شده است (مانند بیماران مبتلا به ایدز)، بسیار بالا می‌باشد.

هپاتیت مزمن از عوارض مهم دیررس هپاتیت حاد B می‌باشد که در تعداد کمی از موارد حاد اتفاق می‌افتد اما به صورت شایع‌تر در افرادی مشاهده می‌شود که با **عفونت مزمن و بدون داشتن بیماری حاد** مراجعه می‌کند (پس از عفونت نوزادی یا پس از عفونت در یک بیمار مبتلا به ضعف ایمنی). علائم بالینی و آزمایشگاهی پیشرفت هپاتیت حاد به طرف هپاتیت مزمن عبارتند از: **۱-** عدم بهبود کامل علائم بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی و باقی‌ماندن هپاتومگالی، **۲-** نکروز پل‌زننده یا چندلوبولی[1]، **۳-** عدم بازگشت آمینوترانسفرازها، بیلی‌روبین و گلوبولین سرم به مقدار طبیعی در طی ۶ تا ۱۲ ماه پس از بیماری حاد، **۴-** استمرار وجود HBsAg بیشتر از ۶ ماه یا HBeAg بیشتر از ۳ ماه پس از هپاتیت حاد

● **هپاتیت مزمن D:** اگرچه **هپاتیت D**، احتمال مزمن شدن هپاتیت حاد B همزمان با خودش را افزایش نمی‌دهد، اما هپاتیت مزمن B را تشدید می‌کند. اضافه شدن هپاتیت D می‌تواند هپاتیت مزمن B بدون علامت و خفیف را به **هپاتیت مزمن فعال، پیشرونده و سیروز** تبدیل کند. همچنین می‌تواند سیر هپاتیت مزمن B و احتمال کارسینوم هپاتوسلولر را سرعت دهد.

۱- در برخی از موارد، اضافه شدن هپاتیت D به هپاتیت مزمن B موجب **هپاتیت فولمینانت** می‌شود.

۲- میزان وقوع سیروز در مبتلایان به هپاتیت مزمن D، ۴٪ است.

1- Bridging / Interface or multilobular hepatic necrosis

● **هپاتیت مزمن C:** بعد از هپاتیت حاد C، احتمال اینکه بیمار به طور مزمن آلوده باقی بماند، **۸۵ تا ۹۰٪** است. تعداد زیادی از بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن **بی‌علامت** بوده و ممکن است در عرض ۱۰ تا ۲۰ سال بعد از عفونت حاد در ۲۰٪ موارد **سیروز** ایجاد شود.

۱- قبل از معرفی درمان DAA بسیار مؤثر، **هپاتیت C مزمن** عامل ۴۰٪ موارد بیماری‌های مزمن کبدی و پیوند کبد بود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- بیشتر موارد مرگ‌ومیر و موربیدیتی این بیماران در **۲۰ سال اوّل بعد از عفونت** رخ می‌دهد.

۳- عواملی که در پیشرفت هپاتیت مزمن C نقش دارند، عبارتند از: **سن ابتلاء به بیماری، طول دوره عفونت، ضعف ایمنی، نوشیدن بیش از اندازه الکل، استئاتوز کبدی و وجود سایر عفونت‌های ویروسی کبد (مثل HIV و سایر ویروس‌های عامل هپاتیت)**

● **هپاتیت مزمن E:** با وجود روند رو به افزایش شیوع موارد **هپاتیت مزمن B و C** شدید و سریعاً پیشرونده در مبتلایان به عفونت HIV، **هپاتیت A و E** هیچکدام موجب بیماری مزمن کبدی در افراد با ایمنی سالم نمی‌شوند. اگرچه مواردی از **هپاتیت E مزمن** و حتی **کارسینوم هپاتوسلولر** در دریافت‌کنندگان پیوند عضو، سرکوب ایمنی، دریافت‌کنندگان شیمی درمانی سیتوتوکسیک و افراد HIV مثبت گزارش گردیده است.

نکته **هپاتیت E** می‌تواند علت نارسایی حاد کبدی در مبتلایان به هپاتیت مزمن باشد.

▣ **کانسر کبد:** مبتلایان به هپاتیت مزمن B به ویژه افرادی که در دوره شیرخوارگی یا ابتدای کودکی مبتلا شده‌اند، بیشتر در معرض **کانسر کبد** هستند. به ویژه در کسانی که **HBeAg** و یا مقدار **HBV-DNA بالایی** دارند. ریسک ابتلاء به **کانسر کبد** در بیماران مبتلا به **هپاتیت مزمن C** نیز بیشتر می‌باشد. کانسر کبد در این بیماران همواره متعاقب **سیروز** ایجاد می‌شود.

▣ **عوارض نادر:** عوارض نادر هپاتیت ویروسی، عبارتند از: **پانکراتیت، میوکاردیت، پنومونی آتیپیک، آنمی آپلاستیک، میلیت عرضی و نوروپاتی محیطی.**

▣ **هپاتیت اتوایمیون: هپاتیت اتوایمیون** متعاقب **هپاتیت‌های حاد A، B و C** گزارش گردیده است.

▣ **آکرودرماتیت پاپولر کودکی (سندروم Gianotti - Crosti):** در کودکان، **هپاتیت B** به ندرت به شکل هپاتیت غیر ایکتریک، بثورات پاپولر بدون خارش در صورت، باسن، اندام‌ها و لنفادنوپاتی تظاهر می‌یابد.

مثال **احتمال هپاتیت فولمینانت به دنبال عفونت با کدامیک از عوامل زیر در خانم حامله بیشتر است؟**

(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)

الف) HBV　　ب) HAV

ج) HDV همزمان با HBV　　د) HEV

الف ب ج **د**

مثال **خانم ۲۰ ساله‌ای ۱/۵ ماه قبل به علت زردی، تهوع و بی‌اشتهایی بررسی شده که بر اساس آزمایشات آن زمان که فقط IgM anti HAV مثبت داشته تشخیص هپاتیت حاد A گذشته شده و درمان نگهدارنده انجام شده و سه هفته بعد کاملا خوب شده است؛ اما مجدداً با همان علائم بعد از ۱/۵ ماه مراجعه کرده که دوباره زرد شده و در آزمایشات افزایش آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین دارد. کدامیک از موارد زیر توجیه کننده وضعیت بیمار است؟**

(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) عفونت مجدد با هپاتیت A
ب) عفونت همزمان با هپاتیت C
ج) عود هپاتیت A
د) عفونت همزمان با هپاتیت D

الف ب ج د

مثال **نگران‌کننده‌ترین یافته در هپاتیت ویروسی حاد، کدام است؟**
(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) اختلال در الگوی خواب اخیر
ب) بیلی‌روبین مستقیم بیش از ۸ mg/dl
ج) PT=13 ثانیه و INR=1.2
د) ALT/AST>2

الف ب ج د

درمان

بیشتر مبتلایان به هپاتیت حاد (به ویژه **هپاتیت‌های A، B و E**) خودبه‌خود بهبود می‌یابند و به درمان ضدویروسی اختصاصی نیاز پیدا نمی‌کنند. بیشترین هپاتیتی که ممکن است نیاز به درمان ضدویروسی داشته باشد، **هپاتیت C** است.

درمان هپاتیت B حاد

بالغینی که قبلاً سالم بوده‌اند و در حال حاضر دچار هپاتیت حاد B شده‌اند، به احتمال ۹۹٪ بهبود می‌یابند و لذا **درمان ضدویروسی** در این افراد الزامی نیست. به تازگی دانشمندان توصیه می‌کنند که **هپاتیت B حاد شدید** (نه خفیف و متوسط) باید تحت درمان ضد ویروسی با یک **آنالوگ نوکلئوزیدی** به صورت **خوراکی** قرار بگیرند.

انتکاویر[1] یا **تنوفویر**[2] مؤثرترین آنالوگ‌های نوکلئوزیدی با کمترین مقاومت دارویی هستند. درمان باید تا **۳ ماه** بعد از تغییر سرمی **HBsAg** یا **۶ ماه** بعد از تغییر سرمی **HBeAg** ادامه پیدا کند.

مثال **خانم ۳۰ ساله به دلیل زردی چشم‌ها و بی‌اشتهایی از دو هفته قبل مراجعه کرده است. در معاینه بجز زردی چشم‌ها و پوست علائم دیگری ندارد. آنسفالوپاتی ندارد. علائم حیاتی با ثبات است. آزمایشات به شرح زیر است:**

AST=1412 IU/L (Normal < 40)
ALT=1620 IU/L (Normal < 40)
ALP=248 (Normal < 150)
Total bilirubin=16.3 mg/dl,
Direct bilirubin=10.5 mg/dl
INR=1.05

مناسب‌ترین اقدام جهت بیمار چیست؟
(پرانترنی شهریور ۹۸ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) بستری در بیمارستان و شروع تغذیه وریدی
ب) بستری در بیمارستان و شروع رژیم خوراکی کم پروتئین و پرکالری
ج) استراحت نسبی در منزل و شروع رژیم خوراکی پرکالری
د) استراحت مطلق در منزل و شروع رژیم خوراکی کم پروتئین و کم‌چرب

الف ب ج د

1- Entecavir
2- Tenofovir

مثال **خانم ۲۸ ساله با ضعف، بی‌حالی، زردی و خواب‌آلودگی مراجعه کرده است. آزمایشات به شرح زیر است:**

AST = 1800 (8-33 IU/L)
ALT = 2100 (4-36 IU/L)
ALK-P = 450 (44-147 IU/L)
Total bilirubin = 12.8 mg/dl, direct = 8 mg/dl
PT = 18" (INR:2.1)
HBsAg = Positive
Anti HBc IgM = Positive

مناسب‌ترین اقدام درمانی کدام است؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۱۴۰۱)*

الف) Adefovir
ب) Tenofovir
ج) Interferon
د) Lamivudine

الف ب ج د

درمان هپاتیت C حاد

در هپاتیت حاد C، بهبودی به ندرت رخ می‌دهد (تقریباً ۱۵ تا ۲۰٪). پیشرفت به **هپاتیت مزمن** در هپاتیت C یک قانون است.

■ **تأخیر در شروع درمان ضدویروسی:** از آنجایی که بهبودی خودبه‌خودی ممکن است رخ دهد و همچنین اغلب مبتلایان به هپاتیت حاد C از نظر بالینی شدید نبوده و پیشرفت سریعی ندارند، تأخیر درمان ضدویروسی هپاتیت C به مدت **۳ تا ۶ ماه** (که بعد از آن بهبودی غیرمحتمل است) Approach توصیه شده در گذشته بوده است، ولی هم‌اکنون توصیه نمی‌شود.

■ **درمان ضدویروسی مستقیم (DAA) خوراکی:** امروزه با معرفی **درمان ضدویروسی مستقیم (DAA) خوراکی بسیار مؤثر**[3] (با اثربخشی **۹۵ تا ۱۰۰٪**)، انتظار برای بهبود خودبه‌خودی احتمالی توصیه نمی‌شود؛ در عوض مبتلایان به هپاتیت حاد با یکی از ترکیبات دارویی خط اول برای هپاتیت C مزمن درمان می‌شوند. این داروها عبارتند از:

۱- مهارکننده‌های پلی‌مراز، ۲- مهارکننده‌های پروتئاز، ۳- مهارکننده‌های NS5A

توجه در حال حاضر، دوره استاندارد درمان هپاتیت C حاد، **۸ تا ۱۲ هفته** است.

توجه در مبتلایان به هپاتیت حاد C که دارای ویژگی‌های زیر هستند، بیشتر احتمال دارد که دچار بهبودی خودبه‌خودی شوند: **۱- بیماران مبتلا به زردی، ۲- ژنوتیپ نوع یک HCV، ۳- زنان، ۴- سن کمتر در هنگام عفونت، ۵- سطح پائین HCV-RNA، ۶- عفونت همزمان HBV، ۷- فقدان مصرف فعلی مواد تزریقی، ۸- افراد دارای ژن‌های IL28B و هاپلوتیپ CC**

■ **افرادی که حتماً باید درمان شوند:** در دو گروه از مبتلایان به هپاتیت حاد C حتماً باید درمان انجام شود؛ این دو گروه عبارتند از:

۱- کارمندان و کارکنان بخش سلامت که به صورت تصادفی **Needle Stick** گردیده‌اند (**تماس تصادفی شغلی**). این بیماران علاوه بر درمان حتماً باید تحت مانیتورینگ از نظر ALT و HCV-RNA قرار گیرند.

۲- مصرف‌کنندگان **مواد تزریقی**؛ چرا که مصرف **اوپیوم** موجب **تشدید عفونت HCV** در مصرف‌کنندگان مواد تزریقی می‌شود.

3- Highly effective oral direct-acting antiviral

مثال **درمان کدامیک از هپاتیت‌های ویروسی زیر در حالت حاد برای جلوگیری از مزمن شدن بیماری توصیه می‌شود؟**

(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) هپاتیت A
ب) هپاتیت B
ج) هپاتیت C
د) هپاتیت D

الف ب ج د

درمان‌های کلی هپاتیت حاد

بجز موارد ذکرشده در بالا، در اکثریت موارد هپاتیت حاد تیپیک **نیازی به درمان نمی‌باشد.**

▣ **نیاز به بستری:** اغلب بیماران **احتیاجی به بستری شدن در بیمارستان ندارند.** استراحت درازمدت لازم نبوده، اگرچه بسیاری از مبتلایان با **کاهش فعالیت فیزیکی** احساس بهبودی می‌کنند.

▣ **برنامه غذایی:** یک برنامه غذایی **پرکالری** باید برای این بیماران در نظر گرفته شود. از آنجایی که این بیماران در **انتهای روز** دچار **تهوع** می‌شوند بهتر است قسمت اعظم غذا، **صبح** خورده شود. اگر بیمار دچار استفراغ مکرر و شدید بوده و قادر به تغذیه دهانی نباشد، **تغذیه وریدی** صورت می‌گیرد.

نکته مصرف داروهایی با عوارض جانبی مانند **کلستاز** یا **داروهای دارای متابولیسم کبدی** کنتراندیکه است.

نکته اگر بیمار از **خارش** شکایت داشت می‌توان از **کلستیرامین** که یک رزین گیرنده نمک‌های صفراوی است، استفاده کرد.

▣ **نقش گلوکوکورتیکوئید در درمان هپاتیت حاد:** گلوکوکورتیکوئیدها در درمان هپاتیت حاد ویروسی (حتی در موارد شدید نکروز پل‌زننده) هیچ نقشی نداشته و به کار برده نمی‌شوند. حتی خطر مزمن شدن را بالا می‌برند (به ویژه در هپاتیت حاد B) **(۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ **اقدامات حفاظتی:** در اکثر بیمارانی که به علت **هپاتیت A** بستری شده‌اند، دفع HAV صورت نمی‌گیرد، **لذا احتیاطات پرزحمت روده‌ای دیگر توصیه نمی‌گردد.** فقط در هنگام حمل مواد دفعی باید **دستکش** پوشید. در **هپاتیت‌های B و C** باید احتیاط‌های لازم در رابطه با **خون** بیماران انجام شود، یعنی بدون دستکش از تماس با خون یا سایر مایعات بیماران باید اجتناب کرد. در **هپاتیت B و C** احتیاطات روده‌ای لازم نیست و لیکن در تمام موارد **شستن دست‌ها** بسیار مهم است.

▣ **قرنطینه کردن:** قرنطینه کردن و جداسازی مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی به ندرت لازم می‌شود. بجز در شرایطی که بیمار مبتلا به هپاتیت A یا E دچار **بی‌اختیاری مدفوع** یا مبتلایان به هپاتیت B یا C دچار **خونریزی زیاد و غیرقابل کنترل** شده باشند.

▣ **زمان ترخیص:** هنگامی که علائم بیمار به میزان زیادی **بهبود یافته** و کاهش قابل توجه‌ای در **آمینوترانسفرازها** و **بیلی‌روبین سرم** ایجاد گردید و **زمان PT** طبیعی شد، می‌توان بیمار را از بیمارستان مرخص کرد. بالا بودن خفیف آمینوترانسفرازها مانعی برای بازگشت به فعالیت روزمره نیست.

▣ **درمان هپاتیت فولمینانت**

● **اهداف درمان:** در هپاتیت فولمینانت، اهداف درمان عبارتند از: ۱- حفظ تعادل مایعات بدن، ۲- حمایت از جریان خون و تنفس، ۳- کنترل خونریزی، ۴- تصحیح هیپوگلیسمی، ۵- درمان عوارض ناشی از کوما

● **اقدامات درمانی**

۱- در هپاتیت فولمینانت باید مصرف **پروتئین محدود شده و لاکتولوز یا نئومایسین خوراکی** تجویز شوند. تنها عاملی که میزان بقاء را افزایش می‌دهد؛ **مراقبت دقیق** و تجویز **آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک** است.

۲- **گلوکوکورتیکوئیدها، پلاسمافرز، پرفیوژن متقاطع و هموپرفیوژن**، نقشی در درمان هپاتیت فولمینانت ندارند.

۳- **پیوند کبد اُرتوتوپیک** نقش بسیار مهمی در درمان هپاتیت فولمینانت داشته و نتایج آن بسیار خوب است.

۴- هپاتیت فولمینانت C، **بسیار نادر** است.

۵- در هپاتیت فولمینانت B، **درمان ضدویروسی خوراکی**، موفقیت‌آمیز بوده است.

۶- در **هپاتیت حاد و شدید E** و **هپاتیت حاد E** در زمینه **نارسایی مزمن کبدی**، تجویز **ریباویرین** (۶۰۰mg دو بار در روز یا ۱۵mg/kg) مؤثر است. متأسفانه هنگامی که هپاتیت فولمینانت E در دوران **حاملگی** رخ می‌دهد، نمی‌توان از ریباویرین استفاده کرد؛ چرا که **تراتوژن** است. **هپاتیت حاد E** در دوران **حاملگی** در ۲۰٪ موارد موجب **هپاتیت فولمینانت** می‌شود.

▣ **درمان هپاتیت E در دریافت‌کنندگان پیوند**

۱- در این موارد، **کاهش دوز داروهای ایمنوساپرسیو و تغییر تاکرولیموس به سیکلوسپورین A** کمک‌کننده است و می‌توان بدون تجویز داروهای ضدویروسی، ویروس هپاتیت E را ریشه‌کن نمود.

۲- در صورت عدم پاسخ به درمان فوق، تجویز **ریباویرین** به مدت **۳ ماه** موجب پاسخ درمانی در ۷۸٪ بیماران می‌شود.

مثال **خانم ۴۲ ساله با تهوع و استفراغ و بی‌اشتهایی از دو هفته قبل مراجعه کرده است. از روز گذشته علائم بیمار کاهش پیدا کرده است ولی اسکلرا ایکتریک است. در آزمایشات:**

AST= 432 U/L, ALT= 581 U/L, ALK= 339U/L, Bil-T= 5.5mg/dl, INR=1, HbSAg-, HBcAb IgM+

بهترین اقدام کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) رژیم پرکالری و محدودیت فعالیت فیزیکی
ب) درمان با گلوکورتیکوئیدها
ج) درمان ضد ویروسی
د) تجویز لاکتولوز

الف ب ج د

پیشگیری

هپاتیت A

در حال حاضر هم **ایمن‌سازی غیرفعال** با استفاده از **ایمونوگلوبولین (IG)** و هم **ایمن‌سازی فعال** با **واکسن** حاوی ویروس کشته‌شده وجود دارد. ایمونوگلوبولین‌ها دارای **anti-HAV(IgG)** می‌کند.

نکته اگر ایمونوگلوبولین **پیش از تماس با ویروس یا در ابتدای دوره کمون** مصرف شود، از ایجاد علائم هپاتیت A جلوگیری می‌کند.

▣ **پیشگیری پس از تماس با ایمونوگلوبولین:** برای پیشگیری بعد از **تماس‌های نزدیک (افراد خانواده، تماس جنسی و آسایشگاه‌ها)** با بیماران مبتلا به هپاتیت A، **تزریق ۰/۰۲mg/kg ایمونوگلوبولین** بلافاصله پس از تماس توصیه می‌شود؛ اگرچه تزریق تا مدت **۲ هفته بعد از تماس** نیز مؤثر است. پیشگیری در موارد زیر لازم نیست:

۱- کسانی که قبلا برای هپاتیت A، واکسیناسیون گردیده‌اند.

۲- تماس‌های اتفاقی (اداره، مدرسه، بیمارستان و کارخانه)

۳- افراد سالخورده که معمولا ایمن هستند.

۴- اشخاصی که می‌دانیم anti -HAV در سرمشان وجود دارد.

نکته با تزریق ایمونوگلوبولین عضلانی هپاتیت A، خطر انتقال HCV و HBV یا HIV وجودندارد.

▣ **پیشگیری از هپاتیت A با واکسیناسیون:** امروزه برای **پیشگیری پس از تماس** و نیز **پیشگیری قبل از تماس** در افرادی که قصد سفر به کشورهای گرمسیری، در حال توسعه و آندمیک از نظر هپاتیت A را دارند، **واکسن هپاتیت A** (و نه ایمونوگلوبولین) توصیه می‌شود.

۱- برای تمام افراد با **سن مساوی یا بیشتر از ۱۲ ماه**، واکسن هپاتیت A در موارد زیر توصیه می‌شود:

الف) پیشگیری پس از تماس

ب) پیشگیری قبل از تماس (قبل از مسافرت‌های بین‌المللی) به نواحی آندمیک از نظر هپاتیت A

۲- در بالغین با سن **بیشتر از ۴۰ سال**، می‌توان علاوه بر واکسن، **ایمونوگلوبولین ضد هپاتیت A** (با دوز ۰/۱mg/kg) براساس ارزیابی ریسک بیمار تجویز نمود.

۳- در **شیرخواران ۶ تا ۱۱ ماهه** که قصد سفر به نواحی آندمیک از نظر هپاتیت A را دارند می‌توان از **واکسن هپاتیت A** استفاده کرد؛ اما این دوز واکسن نباید جزء برنامه واکسیناسیون جهانی هپاتیت A که شامل ۲ دوز بوده و از ۱۲ ماهگی آغاز می‌شود، محسوب گردد.

۴- در شیرخواران با **سن کمتر از ۶ ماه** و افرادی که **واکسن هپاتیت A برای آنها کنتراندیکه** است، برای پیشگیری قبل از تماس (مسافرت)، **ایمونوگلوبولین (IG)** به صورت زیر تزریق می‌شود:

الف) اگر مسافرت تا **یک ماه** باشد، تزریق **۰/۱ mg/kg** ایمونوگلوبولین توصیه می‌شود.

ب) اگر مسافرت تا **۲ ماه** طول بکشد، تزریق **۰/۲ mg/kg** ایمونوگلوبولین توصیه می‌شود.

ج) اگر مسافرت **بیشتر از ۲ ماه** طول بکشد، **تکرار ۰/۲ mg/kg** ایمونوگلوبولین **هر ۲ ماه** توصیه می‌شود.

۵- برای پیشگیری پس از تماس در افرادی که واکسن هپاتیت A در آنها **کنتراندیکه** است و نیز در **شیرخواران با سن کمتر از ۱۲ ماه**، باید از **ایمونوگلوبولین** (با دوز ۰/۱ml/kg) استفاده کرد.

۶- برای پیشگیری پس از تماس در بالغین مبتلا به **نقص ایمنی و بیماری مزمن کبدی**، تزریق **واکسن هپاتیت A** به همراه **ایمونوگلوبولین (۰/۱ml/kg)** به صورت **عضلانی** در **دو محل جداگانه** توصیه می‌شود.

▣ **واکسیناسیون علیه هپاتیت A: واکسن غیرفعال شده در فرمالین** امروزه برای ایمن‌سازی فعال هپاتیت A به کار برده می‌شود. واکسن هپاتیت A در کسانی که حداقل **یک سال سن** داشته باشند استفاده می‌شود و بعد از **۴ هفته** از اوّلین تزریق حفاظت کافی بوجود می‌آورد **(جدول ۶-۱۴)**.

جدول ۶-۱۴. برنامه زمان‌بندی واکسیناسیون هپاتیت A

سن (سال)	تعداد دوزها	دوز	زمان‌بندی براساس ماه
▣ **واکسن HAVRIX**			
۱-۱۸	۲	۰/۵ml	۰ و ۶ تا ۱۲
≥۱۹	۲	۱ml	۰ و ۶ تا ۱۲
▣ **واکسن VAQTA**			
۱-۱۸	۲	۰/۵ml	۰ و ۶ تا ۱۸
≥۱۹	۲	۱ml	۰ و ۶ تا ۱۸

یک واکسن مخلوط برای هپاتیت A و B وجود دارند که نام آن **TWINRIX** است و برای محافظت از هر دو **هپاتیت A و B** در افراد **۱۸ ساله و بالاتر** تأیید شده است. این واکسن در **سه نوبت ماه صفر، ۱ و ۶** تجویز می‌شود. هر ویال این واکسن یک سی‌سی است.

● افرادی که باید واکسینه شوند

۱- افراد نظامی، ۲- کارمندان مهدکودک‌ها و مراکز نگهداری افراد با تأخیر تکاملی، ۳- پرورش‌دهندگان پستانداران و پریمات‌ها، ۴- مناطقی که دارای اپیدمی‌های دوره‌ای هپاتیت A هستند مثل آلاسکا، ۵- کارمندان آزمایشگاه که با نمونه مدفوع سروکار دارند یا در معرض هپاتیت A هستند، ۶- مبتلایان به بیماری مزمن کبدی (شامل افرادی که سطح آمینوترانسفرازهای آنها مساوی یا بیشتر از ۲ برابر طبیعی باشد) مانند هپاتیت مزمن C، هپاتیت مزمن B و بیماری کبدی غیرالکلی، ۷- مردانی که با هم‌جنس خود رابطه جنسی دارند، ۸- معتادان تزریقی و غیرتزریقی، ۹- افراد بی‌خانمان، ۱۰- بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی که نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی دارند، ۱۱- افرادی که از آمریکا به کشورهای با اندیمیسیته متوسط تا بالای هپاتیت A مسافرت می‌کنند، ۱۲- پروفیلاکسی بعد از تماس با مبتلایان به هپاتیت A (اعضای خانواده)، ۱۳- تماس نزدیک با کودکانی که به فرزندخواندگی (Adopted) قبول شده‌اند و از کشورهای با اندیمیسیته متوسط تا بالای هپاتیت A آمده‌اند، ۱۴- زنان حامله که در ریسک عفونت هپاتیت A یا عوارض شدید ناشی از آن هستند.

نکته طول مدت حفاظت بعد از واکسیناسیون، **۲۰ سال** است.

توجه واکسن هپاتیت A به صورت **عضلانی** تزریق می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم از سال ۲۰۰۶ **واکسیناسیون روتین علیه هپاتیت A** برای تمام **کودکان** توصیه شده است.

مثال کدامیک از گروه‌های زیر کاندید واکسیناسیون بر علیه ویروس **هپاتیت A نمی‌باشد؟** *(پرانترنی ـ شهریور ۸۵)*

الف) سربازان

ب) پرسنل آزمایشگاه در تماس با مدفوع

ج) نوزادان مناطق آندمیک از بدو تولد

د) بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی به هر دلیل

الف ب ج د

مثال کارمندی به دلیل زردی، مورد بررسی قرار گرفته و مشخص گردید که دچار **هپاتیت A** شده است. جهت جلوگیری از هپاتیت A در **همکارانش**، کدام گزینه صحیح است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) تزریق ایمونوگلوبولین

ب) تزریق واکسن هپاتیت A

ج) تزریق توأم واکسن هپاتیت A و ایمونوگلوبولین

د) اقدام خاصی لازم نیست.

الف ب ج د

هپاتیت B

پیشگیری از هپاتیت B به دو دسته تقسیم می‌شود: ۱- پیشگیری پیش از برخورد با ویروس، ۲- پیشگیری بعد از برخورد با ویروس. واکسیناسیون پیش از برخورد با ویروس صورت گرفته و با سه تزریق عضلانی در محل عضله دلتوئید و نه در گلوتئال انجام می‌شود. واکسن هپاتیت B در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ تزریق می‌شود.

▣ **افراد در معرض خطر:** افرادی که در معرض خطر هپاتیت B هستند و باید واکسینه شوند، عبارتند از: ۱- کارمندان بهداشتی که با خون در تماس هستند، ۲- کارمندان و بیماران بخش همودیالیز، ۳- کارمندان و ساکنین آسایشگاه‌های معلولین ذهنی، ۴- زندانیان، ۵- کسانی که شرکای جنسی متعددی دارند، ۶- معتادان به داروهای تزریقی، ۷- مردانی که با هم‌جنس خود رابطه جنسی دارند، ۸- هموفیل‌ها، ۹- افرادی که در تماس نزدیک و خانگی یا جنسی با افراد HBsAg مثبت هستند، ۱۰- ساکنان نواحی آندمیک، ۱۱- کسانی که به طور مداوم به مناطق آندمیک سفر می‌کنند، ۱۲- کودکان زیر ۱۸ سال که واکسینه نگردیده‌اند و کودکان بومی آلاسکا، ۱۳- افراد متولد شده در کشورهایی که شیوع هپاتیت B مساوی یا بیشتر از ۲٪ است، ۱۴- مبتلایان به بیماری مزمن کبدی (افرادی که سطح آمینوترانسفرازهای آنها بیشتر از ۲ برابر طبیعی باشد)، ۱۵- مبتلایان به دیابت با سن کمتر از ۶۰ سال (در سن مساوی یا بالاتر از ۶۰ سال در صورت صلاحدید پزشک)، ۱۶- مبتلایان به بیماری کلیوی End - Stage، ۱۷- مبتلایان به عفونت HIV

نکته **واکسیناسیون هپاتیت B** در دوران حاملگی **ممنوع نبوده و بلامانع** می‌باشد (**بجز واکسن Heplisav-B**) (**۱۰۰٪ امتحانی**).

نکته در کشورهایی مانند آمریکا که هپاتیت B در آن آندمیک نیست، **واکسیناسیون عمومی** باید انجام شود و واکسیناسیون گروه‌های خطر کافی نمی‌باشد.

نکته در کودکانی که واکسینه نشده‌اند و بعد از برنامه واکسیناسیون عمومی شیرخواران به دنیا آمده‌اند، باید در سنین **۱۱ تا ۱۲ سالگی** واکسینه شوند (حتی تا **۱۹ سالگی** هم می‌توان واکسیناسیون را انجام داد).

نکته در نواحی **هیپراندمیک برای HBV (مانند آسیا)**، واکسیناسیون عمومی کودکان موجب کاهش موارد **هپاتیت B و عوارض آن (از جمله هپاتوسلولر کارسینوما)** ظرف ۳۰ سال گردیده است.

▣ **انواع واکسن**

● **واکسن‌های اصلی:** دو نوع اصلی واکسن هپاتیت B نوترکیب وجود دارد که یکی حاوی HBsAg ۱۰μg (**Recombivax-HB**) است و دیگری حاوی HBsAg ۲۰μg (**Engerix-B**) است.

● **واکسن Heplisav-B:** در سال ۲۰۱۷ یک واکسن نوترکیب هپاتیت B همراه با ادجوان فعال‌کننده رسپتور TLR -9 برای افراد **۱۸ ساله یا بالاتر** تائید گردید. این واکسن شامل **۲ دوز** به صورت **عضلانی** و به فاصله **یک ماه** است (در مقایسه با واکسن‌های قبلی که شامل ۳ دوز هستند). این واکسن موجب ایجاد ایمنی بیشتر در افراد بالغ می‌شود و می‌توان از آن برای بالغینی که به **واکسیناسیون هپاتیت B پاسخ نداده‌اند**، استفاده کرد.

توجه واکسن Heplisav -B، در **کودکان**، **نوجوانان**، **بیماران همودیالیزی و زنان حامله** مورد تائید قرار نگرفته است و نباید در این افراد به کار برده شوند.

● **واکسن PreHevbrio (VBI):** این واکسن حاوی تمام اجزاء سطحی هپاتیت B (**آنتی‌ژن S، Pre-S1 و Pre-S2**) بوده و در **۳ دوز (صفر، ۱ و ۶ ماه)** به صورت **عضلانی** تزریق می‌شود. این واکسن موجب ایمنی بیشتر در افراد بالغ از جمله در سنین **مساوی یا بیشتر از ۴۵ سال**، مبتلایان به **دیابت** و **افراد چاق (BMI بیشتر از ۳۰)** می‌شود. این واکسن برای افراد **۱۸ ساله و بالاتر** تائید شده است (**جدول ۷-۱۴**).

▣ **پیشگیری بعد از تماس:** برای کسانی که واکسینه نشده‌اند و با HBV تماس داشته‌اند، باید پیشگیری بعد از تماس با ترکیبی از **HBIG (ایمنوگلوبولین) و واکسن هپاتیت B** صورت گیرد. این افراد عبارتند از:

۱- نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت به دنیا آمده‌اند، بلافاصله بعد از تولد یک دوز HBIG ۰/۵mL در داخل عضله ران تزریق شده و بعد سه تزریق واکسن هپاتیت B طبق برنامه انجام می‌شود که اوّلین واکسن در طی **۱۲ ساعت اوّل بعد از تولد** می‌باشد.

۲- در مادران حامله با سطح بالای **HDV-RNA (بیشتر از 2×10^5 IU/mL)** اضافه کردن یک **آنالوگ نوکلئوزیدی** مثل **تنوفویر** در طی سه ماهه سوّم حاملگی، انتقال پری‌ناتال را بیشتر کم می‌کند.

۳- اشخاصی که از طریق تلقیح پوستی یا مخاطی، خون یا سایر مایعات HBsAg مثبت را دریافت نموده‌اند (فرورفتن سرسوزن، بلع مواد و ...) باید یک دوز HBIG ۰/۰۶ mL/kg عضلانی بلافاصله بعد از تماس دریافت کنند. سپس دوره کامل واکسیناسیون طی هفته اوّل شروع می‌شود.

۴- افرادی که با مبتلایان به هپاتیت حاد B تماس جنسی داشته‌اند، باید یک دوز HBIG ۰/۰۶ mL/kg عضلانی طی ۱۴ روز بعد از تماس دریافت نموده و سپس دوره کامل واکسیناسیون انجام شود.

نکته هنگامی که هم واکسن و هم ایمنوگلوبولین (HBIG) توصیه می‌گردد، می‌توان هر دو را در **یک زمان** تزریق نمود، ولی در **محل‌های جداگانه**.

نکته مدت مصونیت با واکسن هپاتیت B دقیقاً مشخص نیست، ولی در افرادی که سیستم ایمنی مناسبی دارند در **۸۰ تا ۹۰٪** موارد به مدت **۵ سال** و در **۶۰ تا ۸۰٪** موارد به مدت **۱۰ سال** anti -HBs دارند.

▣ **آزمایش بعد از واکسیناسیون:** در بزرگسالان بعد از یک دوره واکسیناسیون کامل برای بررسی وضعیت ایمنی بیمار، سطح **anti-HBs** مورد سنجش قرار می‌گیرد؛ ولی انجام آزمایش پس از واکسیناسیون نوزادان لازم نیست.

▣ **واکسیناسیون یادآور (Booster):** هم اکنون **ایمن‌سازی یادآور (Booster)** توصیه نمی‌گردد، مگر در موارد زیر:

۱- اشخاصی که سیستم ایمنی‌شان تضعیف شده است و Anti -HBs در آنها قابل شناسایی نیست.

۲- افرادی که ایمنی سالم دارند ولی پس از منفی‌شدن Anti -HBs مکرراً در معرض تلقیح پوستی و مخاطی HBsAg قرار دارند.

نکته‌ای بسیار مهم در بیماران **همودیالیزی**، بعد از واکسیناسیون باید هر ساله سطح **anti-HBs** اندازه‌گیری شود، اگر سطوح anti -HBs به **کمتر از ۱۰ mIu/ml** رسید، باید **دوز یادآور** تزریق شود.

یادآوری در کسانی که در معرض خطر هر دو نوع هپاتیت A و B قرار دارند، می‌توان از **واکسن ترکیبی** HAV و HBsAg (**واکسن TWINRIX**) در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ استفاده نمود.

▣ **موتانت‌های Escape:** در تعداد اندکی از بیمارانی که **واکسن هپاتیت B** را دریافت کرده‌اند، با وجود **anti-HBs مثبت** بودن، دچار عفونت HBV می‌شوند که به علت آلودگی و تماس با موتانت‌های Escape است.

جدول ۷-۱۴. برنامه واکسیناسیون قبل از مواجهه هپاتیت B

گروه هدف	تعداد دوزها	دوز	زمان‌بندی براساس ماه‌ها
Recombivax-HB			
• کودکان، شیرخواران (کمتر از یک سال تا ۱۰ سال)	۳	5μg (۰/۵mL)	۰، ۲-۱، ۶-۴
• نوجوانان (۱۹-۱۱ سالگی)	۳ یا ۴	5μg (۰/۵mL)	۲-۰، ۴-۱ و ۶-۴ یا ۰، ۱۲، ۲۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲
• بالغین (≥ ۲۰ سال)	۲	10μg (1mL)	۰، ۶-۴ (سن ۱۱ تا ۱۵)
• بیماران همودیالیزی	۳	10μg (1mL)	۲-۰، ۴-۱ و ۶-۴
- کمتر از ۲۰ سال	۳	5μg (۰/۵ml)	۰، ۱، ۶
- ۲۰ سال و بیشتر	۳	40μg (4ml)	۰، ۱، ۶
Engerix-B			
• شیرخواران، کودکان (کمتر از یک سال تا ۱۰ سال)	۳ یا ۴	10μg (۰/۵mL)	۰، ۲-۱، ۶-۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲
• نوجوانان (۱۹-۱۰ سالگی)	۳ یا ۴	10μg (۰/۵mL)	۰، ۲-۱، ۶-۴ یا ۰، ۱۲، ۲۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲
• بالغین (≥ ۲۰ سال)	۳ یا ۴	20μg (1mL)	۲-۰، ۴-۱ و ۶-۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲
• بیماران همودیالیزی			
- کمتر از ۲۰ سال	۴	10μg (۰/۵mL)	۰، ۱، ۲، ۶
- ۲۰ سال و بیشتر	۴	40μg (2mL)	۰، ۱، ۲، ۶
Heplisav-B			
• بالغین (≥ ۱۸ سال)	۲	20μg (۰/۵mL)	۰ و ۱

واکسن Heplisav-B برای **کودکان، نوجوانان، بیماران همودیالیزی و زنان باردار** مورد تائید قرار نگرفته است، لذا در این افراد به کار برده نمی‌شود.

مثال برای پروفیلاکسی انتقال ویروس هپاتیت B به نوزاد پس از زایمان از مادر HBs-Ag مثبت، کدام گزینه مناسب‌تر است؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) تزریق HBIG بلافاصله بعد از تولد و تزریق واکسن پس از ۴۸ ساعت از تولد
ب) تزریق HBIG بلافاصله بعد از تولد و واکسن طی ۱۲ ساعت اول تولد
ج) تزریق HBIG به تنهایی کافی است.
د) تزریق HBIG بلافاصله بعد از تولد و تزریق واکسن تا یک هفته پس از تولد

الف **ب** ج د

مثال دانشجوی پزشکی با شکایت فرو رفتن سوزن در دست هنگام پاراسنتز مایع آسیت بیمار مبتلا به هپاتیت B مراجعه می‌کند، نام برده سابقه واکسیناسیون کامل هپاتیت B، را دارد. مناسب‌ترین اقدام کدام است؟

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) تزریق واکسن یادآور
ب) تجویز ایمونوگلوبولین
ج) اندازه‌گیری تیتر HBs Ab
د) تزریق واکسن یادآور و ایمونوگلوبولین

الف ب **ج** د

مثال آقای ۵۲ ساله مورد شناخته شده ESRD و تحت همودیالیز می‌باشد. بیمار دوره کامل واکسیناسیون هپاتیت B را ۳ سال قبل دریافت کرده است و پس از آخرین دوره تیتر HBs Ab:108 miu/ml بوده است. در حال حاضر در آزمایش سال جاری بیمار، تیتر HBsAb: 6 miu/ml می‌باشد. کدام توصیه صحیح است؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۱۴۰۰)*

الف) واکسیناسیون کامل مجدد با دوز متعارف علیه هپاتیت B
ب) واکسیناسیون کامل مجدد با دوز مضاعف علیه هپاتیت B
ج) با توجه به تشکیل تیتر مناسب آنتی‌بادی در ابتدا، اثر محافظتی با تیتر پائین نیز باقی بوده و اقدام دیگری لازم نیست.
د) تزریق دوز یادآور واکسن هپاتیت B

الف ب ج **د**

مثال دانشجوی پزشکی ۲۵ ساله‌ای که واکسیناسیون کامل HBV را انجام داده و تیتر HBs Ab > 1000 mIU داشته، به‌دنبال Needle stick شدن با فرد HBsAg مثبت تحت بررسی قرار می‌گیرد و +HBsAg و +HBsAb و +HBeAg گزارش می‌شود. احتمال آلودگی با کدامیک از انواع ویروس‌های HBV مطرح است؟

(بورد داخلی ـ شهریور ۹۸)

الف) Wild Type
ب) YMDD Mutant
ج) Precore Mutant
د) Escape Mutant

الف ب ج **د**

هپاتیت D

به کمک واکسیناسیون هپاتیت B به اشخاص مستعد می‌توان از ابتلاء به این نوع هپاتیت جلوگیری کرد. هیچ فرآورده‌ای برای جلوگیری از اضافه شدن هپاتیت D بر روی هپاتیت B وجود ندارد.

مثال آقای ۲۰ ساله با علائم هپاتیت حاد ویروسی و افزایش آنزیم‌های کبدی به اورژانس بیمارستان مراجعه می‌کند. در شرح حال وی سابقه واکسیناسیون برای هپاتیت B وجود دارد. احتمال ابتلا به کدامیک از هپاتیت‌های ویروسی زیر کمتر است؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) A
ب) CMV
ج) D
د) C

الف ب **ج** د

هپاتیت C

برای پیشگیری از هپاتیت C بعد از تماس با ویروس، **استفاده از ایمنوگلوبولین توصیه نمی‌شود**. هم اکنون **واکسیناسیون نیز برعلیه هپاتیت C وجود ندارد**. برای جلوگیری از هپاتیت C باید اقدامات زیر را انجام داد:

۱- عدم استفاده از منابع تجاری خون و استفاده از خون اشخاص داوطلب و نه کسانی که برای گرفتن پول اقدام به اهداء خون می‌کنند.

۲- غربالگری خون‌های اهداءشده از نظر مارکر ALT (که دیگر توصیه نمی‌شود) و anti-HBc

۳- استفاده نکردن از خون **اهداءکننده‌ای** که در معرض خطر ایدز بوده و غربالگری از نظر anti-HIV

۴- حساسیت یافتن آزمون‌های غربالگری عفونت HCV

نکته اقدامات خاصی برای نوزادان به دنیا آمده از **مادران دارای هپاتیت C توصیه نشده و شیردهی در این مادران ممنوع نیست.**

تست anti-HCV: باید در افراد زیر انجام شود:

۱- تمام افراد ۱۸ ساله یا بالاتر بدون توجه به ریسک فاکتور **(۱۰۰٪ امتحانی)**

۲- کسانی که قبل از معرفی تست‌های غربالگری نسل دوّم در سال ۱۹۹۲ خون دریافت کرده‌اند یا تحت پیوند قرار گرفته‌اند.

۳- کسانی که از داروهای تزریقی استفاده کرده‌اند.

۴- افرادی که از داروهای ممنوع از طریق غیرتزریقی استفاده کرده‌اند.

۵- کسانی که مکرراً همودیالیز می‌شوند.

۶- مبتلایان به اختلالات انعقادی که از قبل از سال ۱۹۸۷ فرآورده‌های خونی دریافت می‌کردند.

۷- افرادی که سطح آمینوترانسفرازهای سرمی آنها بالاست.

۸- کارکنان مراکز بهداشتی و درمانی که با خون یا سوزن‌های آلوده به HCV در تماس هستند.

۹- گیرندگان خون یا عضو از دهندگان HCV مثبت

۱۰- افراد HIV مثبت

۱۱- کارمندان بهداشتی و درمانی بعد از فرورفتن سوزن یا بعد از تماس غیرپوستی با مواد عفونی HCV

۱۲- شریک جنسی فرد مبتلا به هپاتیت

۱۳- کودکانی که از مادران HCV مثبت متولد شده‌اند.

توجه کسانی که **یک پارتنر جنسی ثابت دارند**، احتمال ابتلا جنسی به هپاتیت C در آنها غیرشایع است، لذا احتیاط‌های جنسی برایشان توصیه نمی‌شود. برای کسانی که **چند پارتنر جنسی** دارند یا **پارتنر جنسی آنها مبتلا به STD** می‌باشد توصیه به استفاده از **کاندوم لاتکس** می‌شود. مبتلایان به هپاتیت C باید وسایل شخصی خود مثل **تیغ ریش تراش، مسواک و ناخن‌گیر** را از پارتنر جنسی و افراد خانواده جدا کنند.

مثال **انترنی مضطرب با شما مشورت می‌کند به این دلیل که شب قبل در کشیک خود هنگام خون گرفتن Needle stick شده است، از بیمار معتاد تزریقی که HIV و HCV آنتی‌بادی مثبت است. اقدامات ذیل را در مورد ایشان توصیه می‌کنید بجز:** *(بورد ـ شهریور ۸۳)*

الف) تزریق هیپرایمیون گلبولین هپاتیت C در اسرع وقت به انترن

ب) مصرف Zidovudine و Lamivudine و Nelfinavir چهار هفته توسط انترن

ج) اندازه‌گیری HIV RNA در بیمار معتاد

د) اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های HCV و HIV و آنزیم ALT در انترن ۲ تا ۳ هفته بعد

الف ب ج د

مثال **بیمار خانم ۳۲ ساله شیرده مبتلا به هپاتیت مزمن C از ۲ سال قبل می‌باشد. شوهر ایشان ۳۷ ساله و تک همسر است. جهت پیشگیری از انتقال هپاتیت C کدام اقدام لازم است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ مرداد ۹۰)*

الف) قطع شیردهی به نوزاد

ب) ایمنوگلوبولین بر علیه هپاتیت C

ج) عدم استفاده از ناخن‌گیر مشترک

د) استفاده از کاندوم

الف ب ج د

هپاتیت E

۱- ایمنوگلوبولین (IG) استخراج شده از پلاسمای ساکنین مناطق آندمیک از بروز هپاتیت E جلوگیری نمی‌کند.

۲- دو واکسن نوترکیب از پروتئین کپسید ویروس هپاتیت E ساخته شده‌اند که در **۳ دوز (صفر، ۱ و ۶ ماه)** تزریق می‌شوند که در حال حاضر هیچکدام توسط FDA تائید نشده است.

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- هپاتیت A از راه **مدفوعی ـ دهانی** منتقل می‌شود.

۲- هپاتیت A موجب ایجاد **ناقل** نمی‌شود.

۳- هپاتیت C در حال حاضر علت اصلی هپاتیت **بعد از انتقال خون** است.

۴- اندازه‌گیری PT در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی بسیار مهم است؛ زیرا افزایش آن نشان‌دهنده **پیش‌آگهی بد** است.

۵- هپاتیت E در ۱ تا ۲٪ تمام افراد و تا ۲۰٪ **زنان حامله** موجب هپاتیت برق‌آسا (فولمینانت) می‌شود.

۶- در درمان هپاتیت حاد ویروسی، **گلوکوکورتیکوئیدها** هیچ نقشی ندارد.

۷- سرمی که از نظر **HBsAg** و **HBeAg** مثبت باشد نسبت به سرمی که از نظر HBeAg منفی است یا anti-HBe مثبت دارد، عفونت‌زایی و ویریون هپاتیت بیشتری دارد.

۸- تنها مارکری که قادر به افتراق ایمنی به دنبال ابتلا و ایمنی متعاقب واکسیناسیون است، **anti-HBc** می‌باشد. Anti-HBc در ایمنی به دنبال واکسیناسیون، **منفی** ولی در ایمنی به دنبال ابتلا، **مثبت** است.

۹- در **Window period** تنها مارکر **anti-HBc** است.

۱۰- حساس‌ترین روش برای تشخیص **هپاتیت C** شناسایی **HCV-RNA** به کمک **PCR** است.

۱۱- سندرم شبیه به **بیماری سرم** در **هپاتیت B** رخ می‌دهد.

۱۲- کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC) بیشتر با **هپاتیت C** در ارتباط است.

۱۳- مقدار آنزیم‌های **ALT** و **AST** با شدت آسیب کبدی ارتباط مستقیمی ندارد.

۱۴- تیتر **HBsAg** رابطه کمی با شدت تظاهرات بالینی دارد. در حقیقت ارتباط معکوسی بین غلظت HBsAg و شدت صدمه کبدی وجود دارد.

۱۵- چهار آزمایش سرمی که در مبتلایان به هپاتیت باید انجام شود، عبارتند از:

الف) HBsAg

ب) IgM anti-HAV

ج) IgM anti-HBc

د) anti-HCV

۱۶- **پیشگیری بعد از تماس هپاتیت B** شامل تزریق هم **واکسن** و هم **ایمنوگلوبولین** در موارد زیر اندیکاسیون دارد:

الف) اشخاصی که دچار فرورفتن سوزن آلوده به خون HBsAg مثبت شده‌اند.

ب) تماس جنسی با افرادی که HBsAg مثبت هستند.

ج) نوزادانی که از مادر HBsAg مثبت به دنیا آمده‌اند.

۱۷- حساس‌ترین تست برای تشخیص هپاتیت C، **HCV-RNA** است.

۱۸- انتقال هپاتیت B در زمان پری‌ناتال با وجود **HBeAg** ارتباط مستقیم دارد، به طوری که تا ۹۰٪ مادرانی که HBeAg مثبت هستند، هپاتیت B را به فرزندان خود منتقل می‌کنند.

۱۹- **پُلی‌آرتریت ندوزا** در مبتلایان به **هپاتیت B (HBsAg مثبت)** بیشتر رخ می‌دهد.

۲۰- **هپاتیت E** به صورت شایع پس از آلودگی مخازن آب (مثلا بعد از **سیل‌های فصلی** بروز می‌کند)

۲۱- بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B که فقط از HBsAg تشکیل یافته است، **anti-HBs** تنها مارکر سرولوژیکی است که ظاهر می‌شود.

۲۲- واکسیناسیون بر علیه هپاتیت A در تمام کودکانی که **بالاتر از یکسال** سن دارند، توصیه شده است.

۲۳- واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B در **دوران حاملگی** بلامانع است (بجز **واکسن Heplisav-B**).

۲۴- **هپاتیت B** کسب شده در دوره **نوزادی**، تظاهرات بالینی هپاتیت حاد را ندارد ولی همواره موجب **عفونت مزمن و مادام‌العمر** می‌شود.

۲۵- در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد که دارای **HBsAg** و **anti-HDV** در سرم هستند، با مشخص نمودن **anti-HBc** می‌توان رابطه بین عفونت HBV و HDV را مشخص کرد:

الف) در عفونت همزمان HBV و HDV به صورت حاد، anti-HBc از نوع **IgM** است **(Co-Infection)**.

ب) اگر عفونت HDV به عفونت مزمن HBV اضافه گردیده **(Superimposed)** باشد، anti HBc از نوع **IgG** است.

۲۶- درمان اختصاصی و ویژه‌ای برای هپاتیت حاد ویروسی وجود ندارد. اغلب بیماران احتیاج به بستری ندارند. یک **برنامه غذایی پُرکالری** لازم است.

۲۷- بیشتر مبتلایان به هپاتیت حاد (به ویژه **هپاتیت‌های B، A و E**)، خودبه‌خود بهبود می‌یابند و به درمان ضدویروسی اختصاصی نیاز ندارند. بیشترین هپاتیتی که نیاز به درمان ضدویروسی اختصاصی دارد، **هپاتیت حاد C** است.

۲۸- برای درمان **هپاتیت حاد B شدید** از **انتکاویر** یا **تنوفویر** استفاده می‌شود.

۲۹- برای پیشگیری از هپاتیت C، **نه ایمنوگلوبولین توصیه می‌شود و نه واکسنی برای آن وجود دارد.**

۳۰- غربالگری هپاتیت C در **تمام بالغین ۱۸ تا ۷۹ ساله** و **تمام زنان باردار** توصیه می‌شود.

PLUS نکات مهم
Next Level

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- هپاتیت A موجب **هپاتیت مزمن** یا وضعیت **ناقل** نمی‌شود ولی به طور نادر سبب **هپاتیت فولمینانت** می‌گردد.

۲- بهترین مارکر برای تشخیص هپاتیت حاد A، **IgM-anti HAV** است.

۳- پروتئین **HBx** در هپاتیت B در ایجاد **کانسر کبد** نقش دارد.

۴- اوّلین مارکرهایی که در هپاتیت حاد B ایجاد می‌شوند، **HBsAg** و **IgM-anti HBc** هستند.

۵- وجود **HBeAg** و **HBV-DNA** نشان‌دهنده **تکثیر فعال ویروسی** است.

۶- وجود **پایدار HBeAg** نشان‌دهنده پیشرفت به سمت **هپاتیت مزمن** است.

۷- anti-HBs پس از مرحله حاد و معمولاً چند هفته تا چند ماه بعد از ناپدید شدن HBsAg ایجاد می‌شود. ممکن است تا پایان عمر باقی بماند و موجب ایمنی بیمار شود. اساس واکسیناسیون، ایجاد **anti-HBs** بوده که موجب **ایمنی مادام‌العمر** می‌گردد.

۸- **سن بیمار** در زمان ابتلا، بهترین پیش‌بینی‌کننده مزمن شدن هپاتیت B است، هر چقدر سن بیمار **کمتر** باشد، احتمال مزمن شدن **بیشتر** است.

۹- نمای **Ground glass** در سلول‌های کبدی نمای کاراکتریستیک **هپاتیت مزمن B** است.

۱۰- مهمترین ویژگی هپاتیت C، تبدیل شدن آن به عفونت پایدار و **هپاتیت مزمن** است.

۱۱- بهترین مارکر برای تشخیص هپاتیت حاد و مزمن C، سنجش **HCV-RNA** است.

۱۲- یک ویژگی کاراکتریستیک هپاتیت C مزمن، **افزایش دوره‌ای (اپیزودیک) آمینوترانسفرازهای سرم** است که توسط فواصل طبیعی از هم جدا می‌شوند.

۱۳- یافته‌های پاتولوژیک **هپاتیت C مزمن**، عبارتند از:

الف) تجمعات بزرگ لنفوئید

ب) Fatty change در هپاتوسیت‌ها

ج) آسیب به مجاری صفراوی

۱۴- بهترین مارکر برای تشخیص مواجهه اخیر با هپاتیت D، **IgM-anti HDV** است.

۱۵- بهترین روش تشخیص عفونت حاد همزمان هپاتیت B و هپاتیت D سنجش **IgM-anti HDV** و **IgM-anti HBc** است.

۱۶- یک ویژگی منحصر به فرد و کاراکتریستیک **هپاتیت E**، میزان بالای مرگ و میر در **زنان حامله** است.

۱۷- در تمام مراحل هپاتیت‌های ویروسی، **سلول‌های منونوکلئور** غالب هستند.

۱۸- ویژگی مشخصه هپاتیت ویروسی مزمن، **انفیلتراسیون متراکم سلول‌های منونوکلئور در فضای پورت** است.

۱۹- Hallmark هپاتیت مزمن کبدی، ایجاد **اسکار** و **فیبروز** است.

PLUS **نکات مهم**

Next Level

اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- ایران در گروه با شیوع **متوسط** هپاتیت B قرار دارد. اگرچه با انجام واکسیناسیون همگانی از سال ۱۳۷۲، ایران در حال رفتن به مناطق با شیوع **پائین** بوده و بیشتر مبتلایان **بالغین و نوجوانان** هستند.

۲- ۳۵٪ جمعیت ایران به هپاتیت B مبتلا شده‌اند و شیوع هپاتیت مزمن B، ۱/۷٪ است.

۳- هپاتیت B در **آقایان** شایع‌تر است.

۴- شیوع عفونت هپاتیت B در ایران به ترتیب در افراد زیر بیشتر است:

الف) معتادان تزریقی

ب) اهداء کنندگان خون

ج) مبتلایان به بتا-تالاسمی

۵- بهترین و اقتصادی‌ترین روش پیشگیری از هپاتیت B، **واکسیناسیون کودکان** است.

۶- شیوع هپاتیت C در ایران **کمتر از ۱٪** است. هپاتیت C در **مردان** شایع‌تر از زنان و در افراد **متاهل** و **شهری** هم بیشتر می‌باشد.

۷- **غربالگری خون‌های اهدایی** مهم‌ترین روش کنترل و پیشگیری هپاتیت C است.

۸- به علت **موتاسیون‌های مکرر ویروس هپاتیت C** برای این بیماری واکسن وجود ندارد.

۹- درمان ترکیبی با **اینترفرون** و **ریباویرین** بهترین روش درمان هپاتیت C است. از بین رفتن HCV-RNA در خون بهترین مارکر پاسخ به درمان است.

۱۰- شیوع هپاتیت A در ایران **۸۶ تا ۹۵٪** است. شیوع آن در زنان و مردان ایرانی **یکسان** است. ولی در **مناطق شهری** کمتر از **مناطق روستایی** است.

۱۱- بهترین روش پیشگیری از هپاتیت A، **رعایت بهداشت فردی (به‌ویژه شستشوی دست‌ها)**، **آب سالم و دفع بهداشتی فاضلاب** است.

۱۲- در **دوران حاملگی** احتمال مرگ ناشی از **هپاتیت E** افزایش می‌یابد که با **افزایش سن حاملگی** بیشتر هم می‌شود (حدود ۲۰٪).

۱۵

نارسایی حاد کبد

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۵

درصد سئوالات فصل ۱۵ در ۲۰ سال اخیر: ناچیز

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱ـ آنسفالوپاتی کبدی، ۲ـ درمان آنسفالوپاتی کبدی، ۳ـ درمان نارسایی حاد کبد

تعریف

به اُفت سریع عملکرد کبد بدون سابقه بیماری کبدی، نارسایی حاد کبد گفته می‌شود که منجر به اختلال هوشیاری و کواگولوپاتی می‌شود. نارسایی حاد کبد شامل ۴ ویژگی زیر است:

۱- INR بیشتر از ۱/۵

۲- وجود هر درجه‌ای از اختلال هوشیاری (آنسفالوپاتی)

۳- فقدان سیروز زمینه‌ای

۴- طول مدت بیماری کمتر از ۲۶ هفته

توجه به علت اختلال عملکرد چند اُرگانی و خطر فتق ساقه مغز، این بیماران باید در **ICU** بستری شوند.

نکته‌ای بسیار مهم علیرغم وجود درمان‌های اختصاصی در برخی از موارد، **پیوند کبد** تنها شانس زنده ماندن بیمارانی است که به طور خودبه‌خود بهبود نمی‌یابند.

اتیولوژی

نارسایی حاد کبد به علت التهاب و نکروز شدید و مهارنشدنی سلول‌های کبدی و تخریب ساختار کبد ایجاد می‌شود. علل نارسایی حاد کبد، عبارتند از:

۱- هپاتیت‌های ویروسی A، B، C، D یا E و یا ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)

۲- تماس وابسته به دوز یا ایدیوسنکراتیک با مواد هپاتوتوکسیک مثل استامینوفن، ایزونیازید، هالوتان، اسید والپروئیک و سموم قارچ‌ها (آمانیتا فالوئیدس)

۳- سندرم رای در کودکان

۴- کبد چرب حاد حاملگی

۵- علل نادر شامل بیماری ویلسون، ایسکمی کبدی، هپاتیت اتوایمیون و بدخیمی

توجه شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبدی (ALF)، **استامینوفن و علل دارویی** است.

توجه مقادیر اندک استامینوفن ممکن است موجب تسریع ایجاد نارسایی حاد کبد در مصرف‌کنندگان مداوم **الکل** شوند.

علائم بالینی

علائم بالینی شامل **زردی پیشرونده و آنسفالوپاتی کبدی بدون وجود بیماری مزمن کبدی زمینه‌ای** است. تهوع، استفراغ، کاهش اشتهاء، درد RUQ، تب، خستگی، ادرار تیره و مدفوع سفالی کم‌رنگ از سایر تظاهرات هستند.

توجه در نارسایی حاد کبد، **اختلال عملکرد سنتتیک و متابولیک کبد** از سیروز **بیشتر** بوده ولی **هیپرتانسیون پورت** نسبت به سیروز **کمتر** است.

تشخیص

زردی و تظاهرات سیستمیک پیشرفته، اوّلین تظاهرات نارسایی حاد کبد است. شرح حال دقیق و به ویژه توجه به مواجهه با ویروس‌ها، توکسین‌های کبدی و حاملگی مهم است.

■ **تست‌های آزمایشگاهی:** مسمومیت با **استامینوفن** عامل ۵۰٪ از موارد نارسایی حاد کبد است. سطح سرمی منفی استامینوفن، مسمومیت با استامینوفن را Rule out نمی‌کند، چون دارو سریعاً از خون پاک می‌شود. تست‌های اوّلیه بر روی شدت اختلالات عملکرد کبدی و بررسی مسمومیت با استامینوفن متمرکز هستند. آزمایشات دیگر، عبارتند از:

۱- اندازه‌گیری Anti-HAV IgM، HBsAg، Anti-HBc IgM، آنتی‌ژن هپاتیت D، آنتی‌بادی ضد هپاتیت C یا HCV RNA، آنتی‌بادی ضد هپاتیت E (IgM)، آنتی‌بادی ضد واریسلا (IgM)، IgM ضد هرپس سیمپلکس

۲- اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین

۳- سنجش مارکرهای اتوایمیون

۴- تست حاملگی

توجه **کبد چرب حاد حاملگی** ممکن است در دوره پری‌پارتوم موجب نارسایی حاد کبدی شود؛ از طرفی ممکن است **عفونت‌های ویروسی** (هپاتیت E و ویروس هرپس سیمپلکس) در حاملگی سیر بسیار شدیدی داشته

باشند؛ لذا در تمام زنان در سنین باروری که مبتلا به نارسایی حاد کبدی هستند، **تست حاملگی** اندیکاسیون دارد.

▣ **تصویربرداری از کبد:** از **سونوگرافی داپلر کبد** برای ارزیابی ساختار کبد و جریان ورودی و خروجی خون به کبد استفاده می‌شود.

▣ **بیوپسی کبد:** در برخی از موارد، برای یافتن علت نارسایی کبد، بیوپسی کبد انجام می‌شود، اما انجام آن ضروری نیست. به علت کوآگولوپاتی معمولاً بیوپسی کبد از طریق **ترانس ژوگولار** انجام می‌شود.



درمان

درمان نارسایی حاد کبدی، **حمایتی** بوده و باید در **ICU** انجام شود. نارسایی حاد کبدی اکثراً **گذرا** بوده و در صورتی که بیمار دچار عوارض ناشی از نارسایی حاد کبدی نشود، بهبود عملکرد کبدی رخ می‌دهد **(جدول ۱-۱۵)**.

توجه **مسمومیت با استامینوفن و هیپوتانسیون** سریعاً تظاهر پیدا می‌کنند ولی نارسایی حاد کبدی ناشی از **هپاتیت ویروسی** یا **آسیب کبدی ایدیوسنکراتیک ناشی از داروها** اغلب سیر بالینی طولانی‌تر و پیش‌آگهی مبهم‌تری دارند.

نکته با پیشرفت نارسایی کبدی ممکن است **آنسفالوپاتی، اختلالات انعقادی، عفونت و نارسایی کلیه** رخ دهد.

▣ **آنسفالوپاتی کبدی:** آنسفالوپاتی کبدی اغلب اوّلین و خطرناک‌ترین علامت نارسایی حاد کبد است. بین آنسفالوپاتی کبدی ناشی از نارسایی حاد کبد و آنسفالوپاتی همراه با بیماری مزمن کبدی دو تفاوت عمده زیر وجود دارد:

۱- آنسفالوپاتی در نارسایی حاد کبد معمولاً تنها هنگامی به درمان پاسخ می‌دهد که فعالیت کبد بهبود یافته باشد.

۲- این آنسفالوپاتی، با **هیپوگلیسمی** و **ادم مغزی** همراه است.

● **درمان:** درمان **آنسفالوپاتی کبدی** در نارسایی حاد کبد به شرح زیر است:

۱- لاکتولوز را می‌توان به صورت **خوراکی** یا از طریق **NG-Tube** تجویز کرد. اگر بهبودی در وضعیت هوشیاری حاصل نشود، مصرف دارو باید قطع گردد.

۲- ریفاکسیمین یک آنتی‌بیوتیک غیرقابل جذب بوده که به صورت **خوراکی** یا از طریق **لوله** تجویز می‌شود.

۳- جهت حفاظت از راه‌های هوایی و جلوگیری از آسپیراسیون در مبتلایان به آنسفالوپاتی پیشرفته، **اینتوباسیون** الزامی است.

▣ **ادم مغزی:** پاتوژنز ادم مغزی، **نامعلوم** است. این عارضه شایع بوده و علت اصلی **مرگ** در مبتلایان به نارسایی حاد کبد است. از نظر بالینی افتراق نارسایی حاد کبد از آنسفالوپاتی کبدی دشوار است و CT-Scan از سر قابل اعتماد نیست. هدف از درمان این بیماران حفظ **ICP زیر ۲۰ mmHg** و حفظ **پرفیوژن مغزی بیشتر از ۶۰ mm/Hg** (که به صورت متوسط شریانی منهای ICP محاسبه می‌گردد) است. لذا درمان عبارت است از:

۱- کنترل آژیتاسیون
۲- بالا بردن سر تختخواب به میزان ۲۰ تا ۳۰ درجه
۳- هیپرونتیلاسیون
۴- تجویز وازوپرسورهای سیستمیک برای حفظ فشار خون
۵- تجویز مانیتول
۶- ایجاد کومای ناشی از باربیتورات
۷- پیوند اورژانس کبد

▣ **هیپوتانسیون:** هیپوتانسیون به علت کاهش مقاومت عروق سیستمیک رخ می‌دهد. درمان هیپوتانسیون شامل تجویز **نرمال سالین** و در صورت وجود اسیدوز، تبدیل آن به **سالین نیم نرمال + ۷۵ mEq/L بیکربنات سدیم** است. **داروهای وازوپرسور** برای حفظ فشار متوسط شریانی حداقل ۷۵mmHg یا حفظ فشار پرفیوژن مغزی بین ۸۰-۶۰ mmHg اندیکاسیون دارد.

▣ **هیپوگلیسمی:** هیپوگلیسمی از عوارض شایع نارسایی کبد بوده و به علت اختلال **گلوکونئوژنز کبدی** و **تجزیه انسولین** ایجاد می‌شود. تمام بیماران باید تحت **انفوزیون گلوکز وریدی ۱۰٪** همراه با کنترل مکرر میزان گلوکز خون قرار بگیرند.

▣ **اختلالات الکترولیتی:** **هیپوناترمی، هیپوکالمی، آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک** از عوارض الکترولیتی نارسایی حاد کبدی هستند، لذا کنترل مکرر **pH و الکترولیت‌های خون** در این بیماران الزامی است. برای تنظیم اختلالات الکترولیتی و اسید ـ باز، **درمان جایگزینی کلیه** (ترجیحاً **همودیالیز مداوم و پیوسته**) کمک‌کننده است.

▣ **خونریزی:** خونریزی نیز به صورت شایع روی می‌دهد و غالباً به علت اروزیون‌های معده، اختلال تولید فاکتورهای انعقادی و طولانی شدن PT است؛ لذا به تمام بیماران **ویتامین K (۱۰ mg وریدی یکبار) و مهارکننده‌های اسید** (جهت نگهداری pH بالای معده) تجویز می‌شود. اگر خونریزی از مخاط شدید باشد یا اگر اعمال بزرگی مانند کنترل فشار درون جمجمه یا کارگذاری کاتتر ورید مرکزی لازم باشد؛ باید از **FFP**، **پلاکت** و **فاکتور VIII نوترکیب** استفاده کرد.

توجه علیرغم افزایش INR در این بیماران، هموستاز کلی که با **ترومبوالاستوگرافی (TEG)** سنجیده می‌شود، ممکن است طبیعی باشد.

▣ **عفونت:** ۸۰٪ از مبتلایان به نارسایی حاد کبد دچار **عفونت** می‌شوند **(۸۰٪ باکتریال و ۲۰٪ قارچی)**. عفونت شدید ممکن است **بدون تب یا لکوسیتوز** باشد، لذا **کشت‌های مکرر و آغاز آنتی‌بیوتیک حتی با علائم اندک** و **هنگام تغییر وضعیت بالینی** الزامی است.

▣ **پیوند کبد:** به دلیل احتمال بدتر شدن ناگهانی وضعیت بالینی، کاندیداهای بالقوه پیوند کبد باید قبل از ایجاد عوارض مهمی مثل کوما، ادم مغزی، خونریزی و عفونت به مرکز پیوند انتقال یابند.

توجه مبتلایان به نارسایی حاد کبدی که نیاز به پیوند دارند، در **اولویت اوّل** لیست پیوند کبد قرار می‌گیرند.

▣ **سیر بیماری:** با اینکه پیش‌بینی دقیق بهبود خودبه‌خودی یا نیاز به پیوند کبد امکان‌پذیر نیست، اما گروه نارسایی حاد کبدی ایالات متحده **(ALFSG)** کرایتریایی را طراحی کرده است که قدرت پیش‌بینی‌کنندگی آن حدود ۶۶/۳٪ است. این کرایتریا شامل موارد زیر است:

۱- درجه کوما در هنگام بستری
۲- اتیولوژی نارسایی کبد
۳- نیاز به وازوپرسور
۴- میزان بیلی‌روبین و INR در هنگام بستری

▣ **پیش‌آگهی:** **اتیولوژی نارسایی حاد کبد** و **میزان آنسفالوپاتی کبدی** در تعیین پیش‌آگهی بسیار مهم است. در بیمارانی که به علت مبتلا شدن به **هپاتیت ویروسی A یا B** و یا مصرف بیش‌از حد **استامینوفن** دچار نارسایی حاد کبد شده‌اند پیش‌آگهی خوب است، در حالی که مبتلایان به نارسایی کبد با **علت ناشناخته** و یا به دلیل **بیماری ویلسون** پیش‌آگهی بدتری دارند.

نکته مبتلایان به نارسایی حاد کبدی که در کوما هستند در صورت عدم پیوند کبد، Survival کوتاه مدت ۲۰٪ دارند. Survival یک ساله بیماران بعد از پیوند کبد، ۸۴٪ است.

نکته بیمارانی که بدون پیوند کبد زنده می‌مانند، پیش‌آگهی **عالی** دارند.

جدول ۱-۱۵. درمان اختلالات ناشی از نارسایی فولمینانت کبد

ارگان یا سیستم درگیر	پاتوژنز	درمان‌های حمایتی
آنسفالوپاتی کبدی	کاهش عملکرد سلول‌های کبدی	مشخص کردن علل قابل درمان از جمله هیپوگلیسمی، مصرف داروهای آرام‌بخش، سپسیس، خونریزی گوارشی، اختلالات الکترولیتی، کاهش PO2 و افزایش PCO2، تجویز لاکتولوز و ریفاکسیمین
ادم مغزی	التهاب سیستمیک و موضعی و نوروتوکسین‌های در گردش خون از جمله آمونیاک شریانی	بالا بردن سرتخت به میزان ۲۰ تا ۳۰ درجه، هیپرونتیلاسیون (کاهش PCO2)، مانیتورینگ ICP، مانیتول
کلیوی	آسیب پره‌رنال کلیوی به علت کاهش حجم مؤثر در گردش، ATN، یا عملکردی ناشی از اختلالات اسید ـ باز	درمان مداوم جایگزینی کلیه (همودیالیز مداوم و پیوسته)
قلبی عروقی	کاهش سیستمیک مقاومت عروقی، کاهش مرکزی تون عروقی که اکسیژن‌رسانی را به بافت‌های محیطی کاهش می‌دهد.	احیای وریدی با نرمال سالین، اگر اسیدوز وجود داشته باشد احیا با سالین نیم نرمال و ۷۵ mEq/L بیکربنات سدیم صورت می‌گیرد. تجویز داروهای وازوپرسور جهت حفظ فشار شریانی حداقل ۷۵ mmHg یا فشار پرفیوژن مغزی ۶۰ تا ۸۰ mmHg
هماتولوژیک	کاهش همزمان پره‌کوآگولان‌ها و پروتئین‌های ضدانعقادی همراه با افزایش فاکتور VIII و فون‌ویلبراند موجب ظرفیت تولید ترومبین می‌شود.	ویتامین K وریدی ۱۰mg یکبار، در خونریزی فعال یا نیاز به اقدامات تهاجمی، FFP، پلاکت و فاکتور VIII نوترکیب (rfVIII) تجویز می‌شود. سرکوب ترشح اسید جهت جلوگیری از خونریزی گوارشی
عفونی	اختلال در عملکرد سیستم ایمنی	ارزیابی و پایش بیماران با کشت خون، ادرار و مواد آسپیره شده از تراشه آستانه پائین برای شروع آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف و داروهای ضدقارچی

مثال آقای ۱۹ ساله با **یرقان** از دو هفته پیش و **کاهش سطح هوشیاری** از ده روز پیش به اورژانس مراجعه کرده است. در سابقه خانوادگی بیمار، مرگ یک برادر در سن ۱۴ سالگی به علت بیماری کبدی گزارش شده است. در معاینه علائم بالینی بیمار پایدار است. پوست و ملتحمه شدیداً **زرد رنگ** است. در معاینه نورولوژیک بیمار **خواب‌آلود** است و **آگاهی به زمان و مکان ندارد**. آزمایشات بیمار از این قرار است:

T.Bili:54, ALT: 340, ALK.Ph=98, Hb:6.5

U/A: Blood: 3+, RBC:1-2

با توجه به تاریخچه و معاینه و آزمایشات بیمار براساس محتمل‌ترین تشخیص کدام اقدام در این بیمار مناسب‌تر است؟

(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ مرداد ۹۴)

الف) مشاوره فوری جهت انجام پیوند کبد

ب) درمان حمایتی شامل تزریق خون و تجویز لاکتولوز خوراکی

ج) شروع پردنیزولون خوراکی به میزان ۶۰ میلی‌گرم روزانه

د) درمان با دی‌پنی‌سیلامین خوراکی

الف ب ج د

مثال در بیماری که با **نارسایی حاد کبد** در ICU بستری شده است، کدامیک از موارد زیر در افزایش بقای بیمار مؤثر است؟

(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) پلاسما فرز

ب) همودیالیز

ج) استروئید با دوز بالا

د) آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک

الف ب ج د

یادداشت:

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- **مسمومیت با استامینوفن** عامل ۵۰٪ از موارد نارسایی حاد کبد است.

۲- درمان نارسایی حاد کبدی، **حمایتی** بوده و بیمار باید در **ICU** بستری شود.

۳- درمان آنسفالوپاتی کبدی به کمک **لاکتولوز خوراکی** (از طریق خوراکی یا NG-Tube)، **ریفاکسیمین** به همراه **اینتوباسیون** است.

۴- **هیپوناترمی، هیپوکالمی، آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک** از عوارض الکترولیتی نارسایی حاد کبدی هستند.

۵- **هیپوگلیسمی** از عوارض شایع نارسایی حاد کبدی است؛ لذا تمام بیماران باید **انفوزیون گلوکز وریدی ۱۰٪** دریافت کنند.

۶- یکی از عوارض نارسایی حاد کبدی، **خونریزی** (به ویژه **گوارشی**) است، لذا تمام بیماران باید **ویتامین K** (وریدی ۱۰mg یکبار) و **مهارکننده اسید** دریافت کنند.

۷- ۸۰٪ از مبتلایان به نارسایی حاد کبد دچار **عفونت** می‌شوند (۸۰٪ باکتریال و ۲۰٪ قارچی)، لذا **کشت‌های مکرر** و آغاز **آنتی‌بیوتیک** حتی با علائم اندک و هنگام تغییر وضعیت بالینی الزامی است.

۸- ادم مغزی علت اصلی **مرگ** در مبتلایان به **نارسایی حاد کبد** است. کنترل آژیتاسیون، بالابردن سر تختخواب به میزان ۳۰-۲۰ درجه، هیپرونتیلاسیون، مانیتول، ایجاد کومای ناشی از باربیتورات و پیوند اورژانسی کبد، روش‌های اصلی درمان ادم مغزی هستند.

۹- در بیمارانی که به علت **هپاتیت ویروسی A یا B** و یا مصرف بیش از حد **استامینوفن** دچار نارسایی حاد کبد شده‌اند، پیش‌آگهی خوب است، در حالی که مبتلایان به نارسایی حاد کبد با **علت ناشناخته** و یا به دلیل **بیماری ویلسون**، پیش‌آگهی بدتری دارند.

۱۶

سیروز و عوارض آن

سسیل ۲۰۲۲

آنالیز آماری سئوالات فصل ۱۶

درصد سئوالات فصل ۱۶ در ۲۰ سال اخیر: ۱۰٪

مباحثی که بیشترین سئوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱ـ علل آسیت براساس گرادیان آلبومین سرم ـ آسیت و به‌ویژه جدول ۳-۱۶، ۲ـ خونریزی از واریس مری (پیشگیری و درمان)، ۳ـ پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، ۴ـ سندرم هپاتورنال

سیروز کبدی

تعریف

سیروز یک بیماری با پیشرفت آهسته بوده که با موارد زیر مشخص می‌شود:

۱- فیبروز کبد و ایجاد بافت اسکار به جای سلول‌های طبیعی کبد

۲- مختل شدن جریان خون ورید پورت

توجه اکثر علائم بالینی سیروز به علت **هیپرتانسیون پورت، اختلال در عملکرد سلول‌های کبدی و تغییر در تمایز سلولی** است.

اتیولوژی

بیماری کبد الکلی، **استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)** و **هپاتیت C** شایع‌ترین علل سیروز در کشورهای صنعتی هستند. هپاتیت B علت اصلی سیروز در آسیا و آفریقا است. سایر علل سیروز در **جدول ۱-۱۶** آورده شده‌اند.

پاتولوژی

فیبروز کبدی و ایجاد **ندول‌های کبدی**، اختلالات اصلی در پاتولوژی سیروز هستند. با اختلال در بستر عروقی، **هیپرتانسیون پورت** و **شانت داخل کبدی** ایجاد می‌شود. براساس نمای ماکروسکوپی سیروز به دو گروه تقسیم می‌شود:

۱- **سیروز ماکروندولر:** ندول‌های رژنراسیون، **بزرگتر از ۳ میلی‌متر** بوده و به طور شایع در **هپاتیت مزمن فعال** رخ می‌دهد.

۲- **سیروز میکروندولر:** ندول‌های رژنراسیون، **کوچکتر از ۳ میلی‌متر** بوده و به طور تیپیک در **سیروز الکلی** یا **سیروز با منشاء Mixed** رخ می‌دهد.

جدول ۱-۱۶. علل شایع سیروز

سوءمصرف الکل	آسیب کبدی ناشی از دارو (DILI)
استئاتوهپاتیت چرب غیرالکلی (NASH)	هپاتیت اتوایمیون
هپاتیت مزمن ویروسی B، C و D	سیروز صفراوی اوّلیه
سیروز قلبی	هموکروماتوز (اوّلیه و ثانویه)
نارسایی مزمن قلب راست	بیماری ویلسون
پریکاردیت فشارنده	کمبود α1 آنتی‌تریپسین

علائم بالینی

به علت ذخیره عملکردی قابل ملاحظه کبد، بیماری سیروز اکثراً **بی‌علامت** بوده و تشخیص به شکل تصادفی در هنگام **معاینه** یا **آزمایشات** صورت می‌گیرد. در مراحل اوّلیه، علائم سیروز غیراختصاصی بوده و شامل **خستگی، Malaise، ضعف، تغییر وزن، بی‌اشتهایی و تهوع** است. با تشدید هیپرتانسیون پورت یا کاهش سلول‌های کبدی، **افزایش سایز شکم، اختلال عملکرد جنسی، تغییر در وضعیت هوشیاری و خونریزی گوارشی** ممکن است رخ دهد **(شکل ۱-۱۶)**.

تشخیص

اگر به سیروز مشکوک باشیم، تشخیص براساس ترکیبی از **علائم بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری** صورت می‌گیرد. اگرچه کماکان تست تشخیصی طلایی، **بیوپسی کبد** است اما هم‌اکنون به دلیل پیشرفت روش‌های غیرتهاجمی، بیوپسی اغلب برای تعیین **Stage** و **شدت بیماری، ارزیابی پیش‌آگهی و مانیتورینگ درمان** به کار برده می‌شود. روش‌های غیرتهاجمی برای بررسی فیبروز عبارتند از:

۱- **FibroSure**

۲- **FibroScan** (سونوگرافی به همراه الاستوگرافی با امواج برشی)

۳- **MR الاستوگرافی (MRE)**

جدول ۲-۱۶. تظاهرات بالینی سیروز و پاتوژنز آنها

علائم و نشانه‌ها	پاتوژنز
Constitutional	
خستگی، بی‌اشتهایی، Malaise، ضعف و کاهش وزن	اختلال در عملکرد سنتتیک و متابولیک کبد
پوستی	
تلانژکتازی عنکبوتی، اریتم پالمار	تغییر در متابولیسم استروژن و آندروژن
زردی	کاهش ترشح بیلی‌روبین
کاپوت مدوزا	شانت پورتوسیستمیک به علت هیپرتانسیون پورت
آندوکرین	
مردان: ژنیکوماستی، آتروفی بیضه و کاهش موهای بدن	تغییر در متابولیسم استروژن و آندروژن
زنان: کاهش میل جنسی، ویریلیزاسیون و نامنظمی پریودها	
گوارشی	
درد شکمی	هپاتومگالی، کارسینوم هپاتوسلولر
اتساع شکم	آسیت ناشی از هیپرتانسیون پورت
خونریزی گوارشی	خونریزی واریس‌ها به علت هیپرتانسیون پورت
هماتولوژیک	
آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی	هیپراسپلنیسم ثانویه به هیپرتانسیون پورت
اکیموز	کاهش تولید فاکتورهای انعقادی
نورولوژیک	
تغییر الگوی خواب، خواب‌آلودگی	اختلال در عملکرد هپاتوسلولر
کنفوزیون و آستریکسی	ناتوانی در متابولیزه کردن آمونیاک به اوره

یافته‌های آزمایشگاهی

۱- اختلال در عملکرد هپاتوسلولر موجب **اختلال در تولید پروتئین‌ها (هیپوآلبومینمی)**، **هیپربیلی روبینمی**، **کاهش BUN** و **افزایش آمونیاک** می‌شود.

۲- هیپرتانسیون پورت با ایجاد هیپراسپلنیسم سبب **آنمی**، **ترومبوسیتوپنی** و **لکوپنی** می‌شود.

۳- آسیت به علت احتباس آب و سدیم اغلب موجب **هیپوناترمی ترقیقی (Dilutaional)** می‌شود.

۴- **AST** و **ALT** مارکرهای خوبی جهت نشان دادن نکروز فعال سلول‌های کبد هستند.

۵- افزایش آلکالن فسفاتاز و بیلی‌روبین، بدون تناسب با ALT و AST نشان‌دهنده **انسداد صفراوی خارج یا داخل کبدی** می‌باشند.

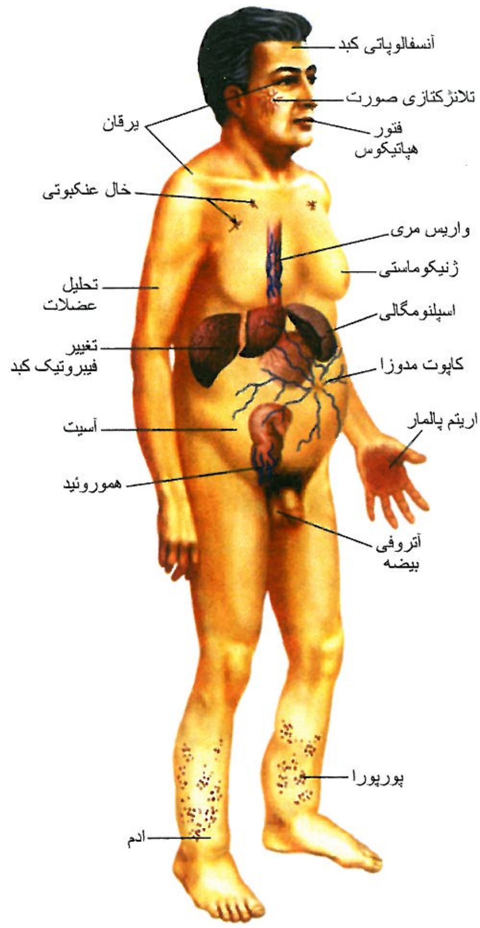
● FibroSure: یک تست آزمایشگاهی شامل **بیلی‌روبین توتال**، **GGT**، **آلفا-۲-ماکروگلوبولین**، **هاپتوگلوبین و آپولیپوپروتئین A1** بوده که براساس سن و جنس بیمار تصحیح شده و برای تشخیص **فیبروز پیشرفته** در مبتلایان به هپاتیت B و C به کار برده می‌شود.

یافته‌های رادیولوژیک: **سونوگرافی (با یا بدون داپلر)**، **CT-Scan** و **MRI** روش‌های تصویربرداری برای سیروز هستند. یافته‌های تصویربرداری در سیروز عبارتند از:

۱- بزرگی نسبی لوب چپ کبد و لوب دُم‌دار (Caudate) به علت آتروفی لوب راست کبد

۲- ندولاریتی سطح کبد

۳- تظاهرات هیپرتانسیون پورت از جمله آسیت، واریس داخل شکمی و اسپلنومگالی



شکل ۱-۱۶. علائم و نشانه‌های سیروز

● **الاستوگرافی گذرا (فیبرواسکن):** یک روش جدید غیرتهاجمی است که به صورت غیرمستقیم میزان فیبروز و سیروز را با محاسبه **سفتی کبد** مشخص می‌کند. سفتی کبد (Liver Stiffness) نشان‌دهنده فیبروز است.

● **سونوگرافی با شتاب با امواج برشی (۵۰ هرتز):** در این روش با استفاده از سرعت امواج برشی (Shear Wawe) در بافت کبد، درجه سفتی کبد مشخص می‌شود.

● **MR الاستوگرافی (MRE):** دقیق‌ترین روش غیرتهاجمی برای ارزیابی سفتی کبد بوده اما به علت دسترسی کم و گران‌قیمت بودن، کاربرد آن محدود است.

عوارض سیروز

اختلال عملکرد هپاتوسلولر

به علت کاهش سلول‌های کبدی در سیروز، تولید پروتئین‌ها توسط هپاتوسیت‌ها مختل شده و موجب **هیپوآلبومینمی**، **کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K** و **کاهش ظرفیت سم‌زدایی کبد** می‌شود. همچنین **کنژوگاسیون** و **ترشح بیلی‌روبین** کاهش می‌یابد.

هیپرتانسیون پورت

فیزیولوژی: در شرایط طبیعی، گردش خون پورت یک سیستم کم‌فشار با تغییرات اندک فشار است. گردش خون پورت، خون ورید پورت را از طریق کبد به ورید اجوف تحتانی می‌ریزد.

گرادیان فشار وریدی کبد (HVPG): HVPG نشان‌دهنده فشار سینوزوئیدی بوده و فقط در **هیپرتانسیون سینوزوئیدی** افزایش می‌یابد. HVPG اختلاف بین **فشار وج ورید کبدی و فشار آزاد ورید کبدی** است که با کاتتریزاسیون مستقیم اندازه‌گیری می‌شود. HVPG طبیعی **۳-۵ mmHg** است. هیپرتانسیون پورت با HVPG **بیشتر از ۵ mmHg** تعریف می‌شود و عوارض مهم بالینی در مقادیر **بیشتر از ۱۰ mmHg** رخ می‌دهد.

اتیولوژی: اگرچه **سیروز** مهم‌ترین علت هیپرتانسیون پورت است ولی هر اختلالی که موجب افزایش مقاومت در برابر جریان خون پورت از وریدهای پیش‌سینوزوئیدی، سینوزوئیدی یا بعدسینوزوئیدی می‌شود می‌تواند موجب هیپرتانسیون پورت شود.

عواقب: هیپرتانسیون پورت موجب تشکیل **عروق کلترال (جانبی) پورتوسیستمیک** می‌شود. مناطق شایع این عروق کلترال، عبارتند از:

۱- Gastroesophageal Junction

۲- رتروپریتوئن

۳- رکتوم

۴- لیگامان فالسی‌فُرم کبد (عروق کلترال شکمی و دور نافی)

توجه مهم‌ترین عروق کلترال از نظر بالینی ارتباط بین **ورید پورت** و **ورید آزیگوس** بوده که موجب **واریس در فوندوس معده** و **مری** می‌شود.

خونریزی از واریس

تعریف: واریس‌ها، وریدهای بزرگ غیرطبیعی هستند که به طور شایع در محل اتصال معده به مری یا دیواره معده ایجاد می‌شوند. هنگامی که گرادیان فشار ورید پورت (HVPG) از ۱۰ mmHg بیشتر شود، واریس گاستروازوفاژیال ایجاد می‌شود و هنگامی که گرادیان فشار پورت از ۱۲ mmHg بیشتر شود، خطر پارگی واریس‌ها وجود دارد **(شکل ۲-۱۶)**.

توجه خونریزی بیشتر به علت **پارگی واریس‌های بزرگ مری** است.

توجه در بین واریس‌های معده، **واریس‌های فوندوس**، بیشترین احتمال خونریزی را دارند و ممکن است حتی با گرادیان فشار پورت کمتر از ۱۲ mmHg دچار خونریزی شوند.

تظاهرات بالینی: خونریزی واریس معمولاً با **هماتمز بدون درد، ملنا یا هماتوشزی** که موجب **اختلال همودینامیک** می‌شود، تظاهر می‌یابد. این علائم به علت **اختلال عملکرد کبد** در تولید **فاکتورهای انعقادی** و **ترومبوسیتوپنی** ناشی از **هیپراسپلنیسم** تشدید می‌شوند.

درمان: درمان واریس‌های معده ـ مری در ۳ بخش تقسیم می‌شوند:

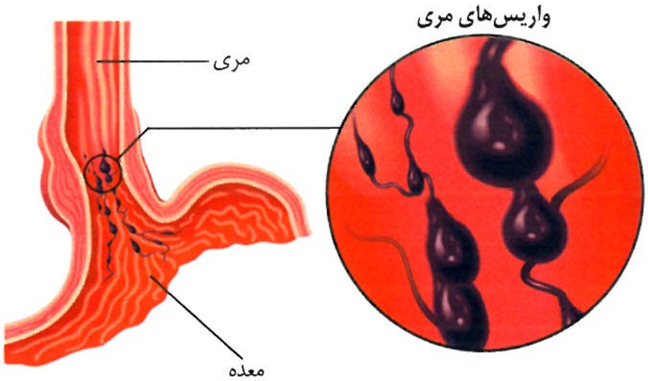
۱- **پیشگیری اوّلیه:** پیشگیری از وقوع اوّلین خونریزی

۲- **درمان خونریزی حاد واریس**

۳- **پیشگیری ثانویه:** پیشگیری از خونریزی مجدد

● **پیشگیری اوّلیه:** اقدامات پیشگیری اوّلیه شامل موارد زیر است:

۱- اگر واریس بزرگ باشد از **بتابلوکرهای غیرانتخابی** مثل **پروپرانولول** و **نادولول** جهت پیشگیری استفاده می‌شود.



شکل ۲-۱۶. واریس مری در آندوسکوپی

۲- در بیمارانی که مصرف بتابلوکرها در آنها کنتراندیکه است یا نمی‌توانند آن را تحمل کنند از **باندلیگاسیون آندوسکوپیک دوره‌ای (EBL)** استفاده می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم پایش واریس‌ها با آندوسکوپی تنها در مواردی که از **باندلیگاسیون آندوسکوپیک (EBL)** به عنوان پیشگیری اوّلیه استفاده شود، اندیکاسیون دارد. در این موارد آندوسکوپی هر **۲ تا ۸ هفته** تا از بین رفتن واریس‌ها، سپس **۳ تا ۶ ماه بعد** و پس از آن هر **۶ تا ۱۲ ماه** توصیه می‌شود.

نکته EBL و بتابلوکرهای غیرانتخابی نباید همراه با هم برای پیشگیری از **اوّلین** خونریزی واریسی استفاده شوند.

نکته‌ای بسیار مهم از **ایزوسورباید منونیترات** نباید برای پیشگیری استفاده شود چرا که موجب عوارض جانبی می‌شود.

● **درمان خونریزی حاد از واریس:** ۵ تا ۱۵٪ از بیماران مبتلا به واریس در سال دچار اوّلین خونریزی می‌شوند که بیشترین میزان مرگ‌ومیر (۷ تا ۱۵٪) در **۶ هفته اوّل** رخ می‌دهد. اقدامات درمانی در این مرحله، عبارتند از **(شکل ۳-۱۶)**:

۱- Stable کردن بیمار (راه هوایی، تنفس و گردش خون)

۲- تزریق خون جهت ایجاد **هموگلوبین ۷-۸ gr/dl**

۳- درمان دارویی و آندوسکوپیک **(توأماً)** روش استاندارد کنترل خونریزی ناشی از واریس بوده و نسبت به هر یک از درمان‌ها به تنهایی ارجح است.

الف) درمان دارویی شامل **اوکترئوتاید (آنالوگ سوماتوستاتین)** بوده و بهترین زمان تجویز این دارو، **قبل از آندوسکوپی** است.

ب) درمان آندوسکوپی شامل **Endoscopic Band Ligation (EBL)** یا **اسکلروتراپی** یا هردو بوده که **EBL** به دلیل عوارض کمتر ارجح است.

۴- در برخی از مبتلایان به بیماری پیشرفته کبد، کارگذاری زودهنگام **شانت پورتوسیستمیک داخل کبدی از طریق ورید ژوگولار (TIPS) در ۷۲ ساعت اوّل بستری**، موجب بهبود بقاء بعد از خونریزی می‌شود. شایع‌ترین عارضه TIPS، **آنسفالوپاتی بعد از عمل** است. در بیمارانی که برای آنها TIPS تعبیه گردیده است، باید جهت بررسی باز بودن شانت به صورت منظم **«سونوگرافی داپلر»** انجام شود.

۵- **آنتی‌بیوتیک وریدی پروفیلاکتیک** باید جهت پیشگیری عفونت در ابتدای درمان آغاز گردد **(۱۰۰٪ امتحانی)**. نکته‌ای که همیشه مورد توجه طراحان سئوالات گوارش و کبد است؛ این نکته بسیار مهم می‌باشد که در درمان خونریزی ناشی از واریس یکی از اجزاء ثابت درمان، تجویز **آنتی‌بیوتیک وریدی پروفیلاکتیک** است.

● **پیشگیری ثانویه:** جهت جلوگیری از خونریزی مجدد از ترکیب **بتابلوکرهای غیرانتخابی (پروپرانولول و نادولول)** به همراه **دوره‌های EBL** استفاده می‌شود (**شکل ۳-۱۶**).

▣ **پیش‌آگهی:** میزان فراوانی و مرگ‌ومیر ناشی از واریس مری کاهش یافته است. با این وجود خونریزی ناشی از واریس کماکان **مرگ‌آور** بوده و خطر خونریزی مجدد ۶۰٪ است. اگر پیشگیری ثانویه انجام نشود، مرگ‌ومیر ۳۳٪ خواهد بود.

مثال **مرد ۴۸ ساله Case شناخته شده سیروز به علت استفراغ خونی به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینه بیمار هوشیار است. PR= 98/min و BP = 100/70 mmHg دارد در آزمایشات بیمار Hb= 8.5g/dl گزارش شده است. کدام اقدام درمانی برای بیمار اهمیت کمتری دارد؟**

(دستیاری ـ مرداد ۹۹)

الف) تزریق خون
ب) مایع درمانی وریدی
ج) انجام آندوسکوپی
د) اکترئوتاید وریدی

توضیح: چون هموگلوبین ۸/۵ است، لزومی به تزریق خون نمی‌باشد؛ چرا که هموگلوبین هدف در این بیماران ۸-۷ gr/dl است.

الف ب ج د

مثال **آقای ۵۲ ساله سیگاری، با تشخیص سیروز کریپتوژنیک تحت آندوسکوپی قرار گرفته است. دو ردیف واریس متوسط تا بزرگ مشاهده شده است. سابقه خونریزی گوارشی نداشته و به دلیل آسم و تنگی نفس تحت درمان با اسپری سالمترول است. کدامیک از موارد زیر برای پیشگیری از خونریزی توصیه می‌گردد؟**

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)

الف) تجویز داروی پروپرانولول
ب) تجویز داروی نادولول
ج) باند لیگاسیون آندوسکوپیک
د) تزریق ماده اسکلروزان در واریس

الف ب ج د

مثال **در کدامیک از خونریزی‌های گوارشی فوقانی تجویز آنتی‌بیوتیک وریدی ضروری است؟**

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)

الف) اروزیون معده
ب) واریس مری در سیروز
ج) سرطان معده در فوندوس
د) مالوری ویس

الف ب ج د

مثال **آقای ۳۱ ساله‌ای با هماتمز شدید به اورژانس مراجعه کرده است. بیمار سابقه هپاتیت مزمن B داشته و در معاینه مقداری گیج است و آسیت دارد. با توجه به منشاء احتمالی خونریزی بیمار، تمام داروهای زیر در دستورات اوّلیه بیمار در اورژانس توصیه می‌شود، بجز:**

(دستیاری ـ تیر ۱۴۰۰)

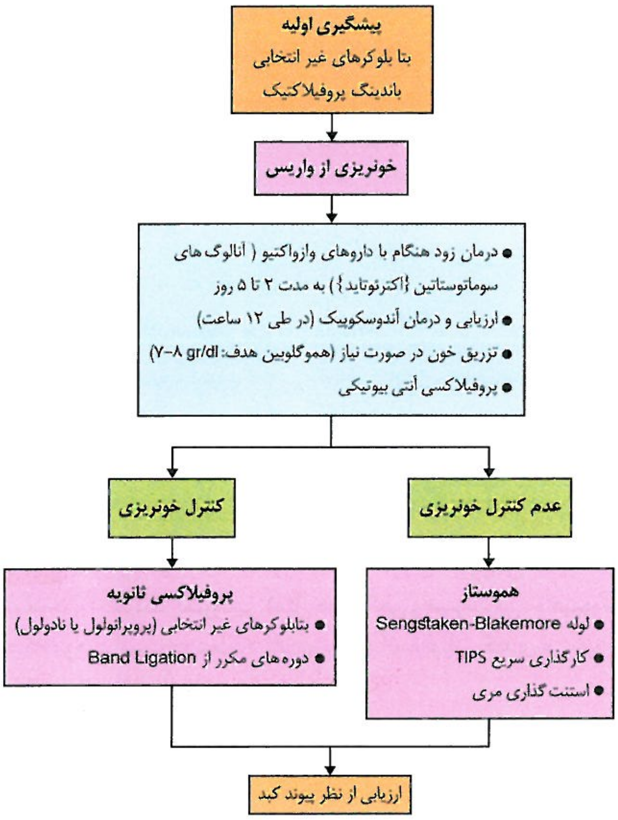
الف) اکترئوتاید
ب) سفتریاکسون
ج) پروپرانولول
د) لاکتولوز

الف ب ج د

آسیت

▣ **تعریف:** به تجمع بیش از حد مایع در حفره پریتوئن، آسیت گفته می‌شود. سیروز شایع‌ترین علت آسیت است.

▣ **علائم بالینی:** بیماران معمولاً با افزایش سایز دور شکم، پُرشدگی پهلوها و افزایش وزن با یا بدون ادم محیطی تظاهر می‌یابند. آسیت هنگامی از نظر بالینی قابل شناسایی است که تجمع مایع **بیشتر از ۵۰۰ ml** باشد.



شکل ۳-۱۶. درمان و پیشگیری از خونریزی واریس مری

توجه **Shifting dullness (ماتیته متحرک در هنگام دق)**، حساس‌ترین نشانه بالینی آسیت بوده ولی باید تجمع مایع **۵۰۰ ml** باشد تا قابل اعتماد باشد.

▣ **تشخیص:** اگر حجم مایع آسیت کم باشد، معاینه فیزیکی حساسیت زیادی ندارد. برجستگی پهلوها، Shifting dullness، شواهد هیپرتانسیون پورت (وریدهای متسع روی دیواره شکم و کاپوت مدوزا) نشان‌دهنده افزایش واضح مایع می‌باشند.

● **سونوگرافی:** **سونوگرافی شکم** حساسیت و اختصاصیت خوبی داشته و برای **غربالگری** استفاده می‌شود.

● **پاراسنتز شکم:** هنگامی که مایع در شکم وجود دارد، پاراسنتز سریع‌ترین و مستقیم‌ترین روش تائید مایع در شکم و تشخیص علت اوّلیه است. گرادیان آلبومین سرم- آسیت (SAAG) از رابطه زیر به دست می‌آید.

SAAG = غلظت آلبومین سرم - غلظت آلبومین مایع آسیت

توجه اگر SAAG **بالاتر از ۱/۱gr/dl** باشد، علت آسیت **هیپرتانسیون پورت** است (**جدول ۳-۱۶**).

▣ **درمان:** درمان آسیت سیروتیک وابسته به علت آن است. در بیماران با SAAG بالاتر از ۱/۱gr/dl که نشان‌دهنده هیپرتانسیون پورت می‌باشد، معمولاً به **محدودیت نمک (کمتر از ۲ گرم در روز) و دیورتیک دفع‌کننده سدیم از کلیه** پاسخ می‌دهند. تجویز **اسپیرونولاکتون** که یک دیورتیک آنتاگونیست آلدوسترون است به همراه یک دیورتیک قوس هنله مثل **فورسماید** در ۹۰٪ بیماران مؤثر است (**شکل ۴-۱۶**).

توجه هنگامی که **سدیم سرم کمتر از ۱۲۵-۱۲۰ mEq/L** است، **محدودیت مصرف آب** به کار برده می‌شود.

جدول ۳-۱۶. علل آسیت (۱۰۰٪ امتحانی)

گرادیان آلبومین سرم ـ آسیت (SAAG)	
کمتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر	**بیشتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر**
● کارسینوماتوز صفاقی ● سل پریتوئن ● بیماری پانکراس و مجاری صفراوی ● سندرم نفروتیک	● سیروز ● هپاتیت الکلی ● احتقان مزمن کبد ● نارسایی قلب راست ● سندرم بود ـ کیاری ● پریکاردیت فشارنده ● متاستازهای وسیع کبدی ● میگزدم ● آسیت Mixed

توجه دیورز باید به دقت مانیتور شود، زیرا درمان دیورتیکی شدید ممکن است موجب اختلالات الکترولیتی (مثل **هیپوکالمی** و **هیپوناترمی**) و **هیپوولمی** شده که موجب آسیب به عملکرد کلیه و تشدید آنسفالوپاتی کبدی می‌شود.

آسیت مقاوم (Refractory Ascites)

● **اپیدمیولوژی:** در ۱۰٪ از مبتلایان به سیروز رخ می‌دهد.

● **تعریف:** در صورت وجود یکی از موارد زیر، آسیت بیمار مقاوم در نظر گرفته می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی):**

۱- تداوم آسیت شدید علی‌رغم درمان دیورتیکی با حداکثر دوز (اسپیرونولاکتون ۴۰۰mg در روز و فورسماید ۱۶۰mg در روز)

۲- ایجاد ازوتمی یا اختلالات الکترولیتی به دنبال درمان دیورتیکی با دوز کمتر از حداکثر

● **درمان**

۱- پاراسنتز مکرر حجم زیادی از آسیت و افزایش حجم کلوئیدها با تجویز آلبومین (تجویز ۶ تا ۸ گرم آلبومین به ازای هر لیتر مایع پاراسنتز شده)

۲- کارگذاری شانت TIPS

۳- پیوند کبد

توجه **شانت‌های وریدی ـ صفاقی (Peritonevenous)** به ندرت و فقط در بیمارانی که کاندید **پاراسنتز، TIPS یا پیوند کبد نیستند** به کار برده می‌شوند.

مثال **مرد ۶۰ ساله‌ای به علت آسیت جهت بررسی تشخیصی بستری شده است. در آزمایشات انجام شده:**

AST= 50 — **Alb= 2.1 مایع آسیت**

ALT= 75 — **Alb= 4.0 سرم همزمان**

Alkaline Phosphatase= 300

Total protein= 7.0 سرم

Total protein= 3.0 مایع آسیت

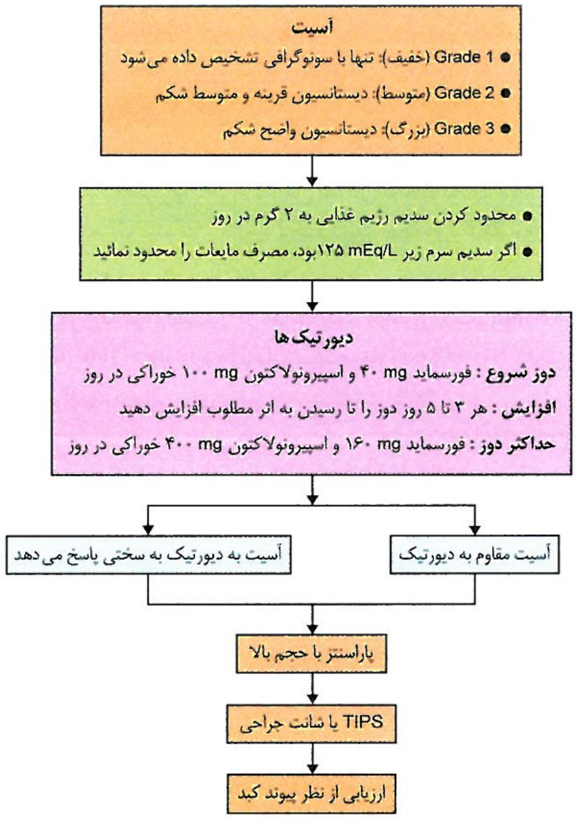
محتمل‌ترین علت آسیت وی کدام است؟

(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) پریکاردیت کنستریکتیو ب) کارسینوماتوز صفاقی

ج) سل پریتوئن د) سندرم نفروتیک

الف ب ج د



شکل ۴-۱۶. درمان و Management آسیت در سیروز

مثال **مرد ۵۷ ساله‌ای به علت تورم شکم مراجعه کرده است. در آنالیز مایع صفاقی، نتایج زیر گزارش شده است:**

WBC:300/ml, PMN:35٪, Alb:1.2g/dl, Protein:2gr/dl

Triglyceride:320mg/dl, Serum Albumin:2.6g/dl

کشت مایع صفاقی منفی گزارش شده است. کدام تشخیص بیشتر مطرح می‌شود؟

(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) نارسایی احتقانی قلبی ب) سل صفاقی

ج) کارسینوماتور صفاقی د) بیماری پانکراس

الف ب ج د

مثال **بیماری به علت سیروز در اثر هپاتیت B، با آسیت Tense مراجعه کرده است. بیمار تحت درمان با ۴۰۰ mg اسپیرونولاکتون و ۱۶۰ mg فورسماید روزانه می‌باشد. در بررسی آزمایشگاهی:**

Urea= 45mg/dl, Cr= 1.3mg/dl, Na= 135mEq/L

است. کدام درمان را در این مرحله پیشنهاد می‌کنید؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۸)*

الف) محدود کردن مایعات دریافتی

ب) اضافه کردن هیدروکلروتیازید به رژیم درمانی بیمار

ج) افزایش دوز اسپیرونولاکتون و فورسماید

د) پاراسنتز مکرر مایع آسیت

الف ب ج د

مثال **بیماری با سابقه طولانی از کبد چرب، به علت تورم و بزرگی شکم مراجعه نموده است. در بررسی انجام شده، کبد سیروتیک و آسیت نیز گزارش شده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:**

PT: 18 sec, INR: 2, BUN: 12mg/dl, Na: 132mEq/dL, K: 4mEq/dL

Serum Alb:2.4mg/dl, Ascitic fluid Alb:0.6mg/dl

ضمناً مارکرهای ویروسی منفی هستند. تمامی اقدامات زیر توصیه می‌شود، بجز:

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)

الف) محدود کردن نمک خوراکی و تجویز دیورتیک

ب) آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی

ج) محدود کردن آب دریافتی

د) غربالگری با سونوگرافی از نظر سرطان کبد

الف ب ج د

پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی (SBP)



▣ تعریف: بیمار مبتلا به سیروز ممکن است بدون منبع مشخصی برای آلودگی دچار **عفونت مایع آسیت** شود که به آن پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی گفته می‌شود.

▣ ریسک فاکتورها: مکانیسم عفونت مایع آسیت نامشخص است. عواملی مانند **Bacterial Overgrowth**، **تغییر در تحرک روده** و **افزایش نفوذپذیری روده** موجب ورود باکتری‌ها به جریان خون و در نهایت مایع پریتوئن می‌شوند.

▣ اتیولوژی: **E-coli** و سایر **آنتروباکتریاسه‌ها** مثل **کلبسیلا** شایع‌ترین اُرگانیسم‌های عامل این بیماری هستند. اُرگانیسم‌های گرم مثبت مثل استرپتوکوک (ویریدانس)، انتروکوک و سودوموناس نیز ممکن است یافت شوند. به علت تجویز آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک جهت پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، شیوع اُرگانیسم‌های گرم مثبت رو به افزایش است. بی‌هوازی‌ها شایع نیستند.

توجه در اکثر موارد فقط یک اُرگانیسم از مایع آسیت جدا می‌شود؛ اگر **چند اُرگانیسم در کشت مایع آسیت** وجود داشته باشد، **پرفوراسیون روده و سایر علل پریتونیت** مطرح می‌شود.

▣ علائم بالینی: **تب، درد شکمی و نشانه‌های تحریک پریتوئن** (به خصوص در موارد پیشرفته) تظاهرات بالینی اصلی هستند. غالباً عفونت از نظر بالینی **بی‌علامت** است یا ممکن است خود را به شکل **تشدید آنسفالوپاتی کبدی، اسهال، ایلئوس یا نارسایی کلیه** نشان دهد.

▣ تشخیص: در هر بیمار مبتلا به آسیت سیروتیک که از نظر بالینی رو به وخامت است باید جهت Rule out پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، **پاراسنتز تشخیصی** انجام شود. اگر بیشتر از **۲۵۰ Cells/mm3 لکوسیت PMN** در مایع آسیت وجود داشته باشد، پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی به شدت مطرح می‌شود. در این زمان باید تا آماده شدن جواب کشت، **درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی** آغاز شود.

▣ درمان

۱- بیماران معمولاً با سفالوسپورین‌های نسل سوّم داخل وریدی مانند **سفتریاکسون ۲ گرم هر ۲۴ ساعت** درمان می‌شوند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- از **فلوروکینولون‌ها** (به ویژه **سیپروفلوکساسین**) هم به طور روتین استفاده می‌شود به شرط آنکه بیمار در گذشته کینولون مصرف نکرده باشد و در شوک آشکار نباشد.

۳- **آلبومین وریدی** در روز اوّل (۱/۵gr/kg) و در روز سوّم (۱gr/kg) باید تجویز شود. آلبومین اختلال عملکرد کلیوی را کاهش داده و بقای کوتاه مدت را افزایش می‌دهد.

توجه پاسخ به درمان طی **۷۲ ساعت** مشاهده می‌شود، درمان حداقل باید **۵ روز** ادامه یابد ولی ممکن است تا **۲ هفته** هم ادامه یابد. در صورت تاخیر در بهبود باید مجدداً مایع آسیت بررسی شود **(پاراسنتز مجدد)**.

▣ پیشگیری: چون میزان عود SBP بالاست (۷۰٪ در طی یکسال) و همچنین میزان مرگ‌ومیر در طی یکسال بالا می‌باشد (۷۰-۵۰٪)، درمان پروفیلاکتیک درازمدت جهت کاهش میزان عود اندیکاسیون دارد. پروفیلاکسی کوتاه‌مدت برای بیمارانی به کار می‌رود که **سیروز و آسیت** دارند و به علت **خونریزی گوارشی فوقانی** بستری شده‌اند.

● داروهای پروفیلاکتیک

۱- فلوروکینولون‌ها: سیپروفلوکساسین ۵۰۰mg در روز، نوروفلوکساسین ۴۰۰mg در روز

۲- تری‌متوپریم ـ سولفومتوکسازول: یک قرص Double-Strength در روز

توجه پروفیلاکسی طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک شانس عفونت با **باکتری‌های مقاوم تولیدکننده بتالاکتاماز (ESBL) یا استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)** را بالا می‌برد.

مثال **برای جلوگیری از عود پریتونیت خودبه‌خودی در بیماران سیروتیک چه دارویی پیشنهاد می‌کنید؟** *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۹۳)*

الف) سفالکسین
ب) نافیسیلین
ج) نوروفلوکساسین
د) متی‌سیلین

الف ب ج د

مثال **آقای ۶۵ ساله مورد سیروز در زمینه هپاتیت B به علت تب و درد شکم از دو روز قبل مراجعه کرده است. وی زردی خفیفی پیدا کرده است. در معاینه، شکم به طور واضح Shifting duliness دارد.**

WBC=8500/mm³, Hb=11.6gr/dl, PLT=85000/mm³

Bil=4mg/dl, Alk-P=350, ALT=60U/L

AST=85U/L, Alb=3.1mg/dl, Cr=1.6mg/dl

و در بررسی مایع آسیت:

Alb=0.8mg/dl, WBC=520, Poly=50٪

بعد از تجویز آنتی‌بیوتیک، کدام اقدام در پیشگیری از عوارض کلیوی مؤثر است؟

(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۷)

الف) دیورتیک
ب) آلبومین
ج) پاراسنتز مایع آسیت
د) لاکتولوز

الف ب ج د

مثال **بیماری مبتلا به سیروز کبدی با تب و درد شکم مراجعه کرده است. در سونوگرافی اورژانس، آسیت قابل توجه وجود دارد. بلافاصله پاراسنتز تشخیصی مایع آسیت انجام می‌گیرد که ارگانیسم‌های بی‌هوازی و E.coli و کلبسیلا گزارش می‌شود. مناسب‌ترین اقدام کدام است؟**

(دستیاری ـ اسفند ۹۷)

الف) شروع سریع سفتریاکسون وریدی ۲ گرم هر ۲۴ ساعت

ب) شروع آنتی‌بیوتیک وریدی و پاراسنتز درمانی مکرر مایع آسیت

ج) شروع آنتی‌بیوتیک وریدی و مشاوره اورژانس جراحی

د) شروع آنتی‌بیوتیک وریدی به همراه آلبومین وریدی

الف ب ج د

مثال مرد ۴۵ ساله‌ای مبتلا به سیروز ناشی از هپاتیت C، با شکایت از درد خفیف شکم به اورژانس مراجعه می‌کند. آلبومین سرم ۳/۵ گرم در دسی‌لیتر گزارش شده و آنالیز مایع آسیت به قرار زیر می‌باشد.

Albumin=1, Sugar=80, LDH=80, Cell count=1100
WBC=500, PMN=66٪, Lymph=33٪

کدامیک از اقدامات زیر برای بیمار لازم نمی‌باشد؟

(پرانترنی اسفند ۹۷ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) شروع آنتی‌بیوتیک
ب) کشت مایع آسیت
ج) تزریق آلبومین
د) CT-Scan شکمی

الف ب ج د

سندرم هپاتورنال (HRS)



تعریف: نارسایی عملکردی کلیه بوده که در حضور اختلال کارکرد تولیدی کبد و آسیت رخ می‌دهد.

مکانیسم

۱- دیلاتاسیون شریان‌های احشایی (Splanchnic)
۲- انقباض شریان کلیوی
۳- اختلال عملکرد قلب

علائم بالینی: مبتلایان به سندرم هپاتورنال غالباً **آسیت پیشرفته** و همچنین سایر علائم **سیروز** را دارند ولیکن به غیر از این موارد، **بی‌علامت** هستند. بعضی از بیماران با **کاهش برون‌ده ادراری** یا **نشانه‌های آنسفالوپاتی** تظاهر می‌یابند.

تشخیص: هیچ تست آزمایشگاهی و تصویربرداری منفردی جهت تشخیص سندرم هپاتورنال وجود ندارد. احتمال ۵ ساله ایجاد سندرم هپاتورنال در مبتلایان به آسیت و سیروز ۴۰٪ بوده و این سندرم در ۳۰٪ بیمارانی که به علت پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی بستری می‌گردند، رخ می‌دهد.

● **معیارهای تشخیصی سندرم هپاتورنال**

۱- سیروز همراه با آسیت
۲- تشخیص AKI براساس کرایتریای ICA-AKI که شامل موارد زیر است:

الف) افزایش ۵۰٪ کراتی‌نین سرم از حد پایه در طی ۷ روز گذشته **یا**
ب) افزایش ۰/۳ mg/dL کراتی‌نین سرم در کمتر از ۴۸ ساعت

۳- عدم پاسخ به درمان بعد از حداقل ۲ روز قطع داروی دیورتیک و افزایش حجم توسط آلبومین (۱gr/kg در روز تا حداکثر ۱۰۰ گرم در روز)
۴- فقدان شوک
۵- عدم مصرف فعلی یا اخیر داروهای نفروتوکسیک
۶- فقدان بیماری پارانشیم کلیه که با پروتئین اوری بیشتر از ۵۰۰mg در روز، میکروهماچوری (بیشتر از ۵۰ RBC/hpf) و یافته‌های سونوگرافی غیرطبیعی کلیه مشخص می‌گردد.

انواع

● **سندرم هپاتورنال - AKI (نوع ۱):** به صورت زیر تعریف می‌شود:

۱- افزایش کراتی‌نین سرم به میزان **حداقل ۰/۳ mg/dL** طی **۴۸ ساعت** یا افزایش **۵۰ درصدی** کراتی‌نین از مقدار پایه **و/یا**
۲- برون‌ده ادراری **مساوی یا کمتر از ۰/۵ mL/kg** به مدت حداقل **۶ ساعت**

● **سندرم هپاتورنال - CKD (نوع ۲):** که به صورت **GFR کمتر از ۶۰ mL/min/ ۱/۷۳ m²** به مدت **حداقل ۳ ماه** در غیاب سایر علل (ساختاری) تعریف می‌شود.

نمای بافت‌شناسی کلیه: کلیه‌ها از نظر بافت‌شناسی **طبیعی** بوده و در صورت بهبود عملکرد کبد (مثل پیوند کبد) قادر هستند فعالیت **طبیعی** خود را مجدداً شروع کنند. **انقباض شدید عروق کورتکس کلیه** در **آنژیوگرافی** تائید گردیده است و اگر پیوند کلیه به افراد غیرسیروتیک انجام شود این تنگی‌ها مرتفع می‌گردند.

درمان و پیش‌آگهی: میزان مورتالیتی در سندرم هپاتورنال بالا است، لذا پیشگیری مهم است. در تمام مبتلایان به سیروز باید از داروهای مستعدکننده (**دیورتیک‌ها، لاکتولوز، NSAID و مهارکننده‌های ACE**) اجتناب شود.

۱- بیماران باید سریعاً از لحاظ هر علامتی از پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی تشخیص داده شده و درمان شوند و **کلوئید (آلبومین)** در صورت بالارفتن میزان کراتی‌نین تجویز شود.

۲- پروفیلاکسی اوّلیه و ثانویه جهت پیشگیری از **خونریزی واریس‌ها** باید انجام شود.

۳- داروهایی مثل **ترلی‌پرسین (آنالوگ رسپتور V1 وازوپرسین)** در ترکیب با **آلبومین** ممکن است در درمان نوع ۱ مفید باشند. همچنین به کارگیری ترکیب **اکترئوتاید و میدودرین (آگونیست α آدرنرژیک) و آلبومین داخل وریدی** تحت بررسی است.

۴- در نوع ۲، استفاده از **TIPS** مؤثر بوده است. تنها عارضه **TIPS**، بدتر شدن عملکرد کبدی در سیروز جبران نشده است.

۵- تنها درمانی که فرآیند سندرم هپاتورنال را معکوس می‌کند، **پیوند کبد** است و تنها درمان پذیرفته شده است.

مثال **تمام عوامل زیر می‌توانند زمینه‌ساز سندرم هپاتورنال گردند، بجز:**

(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)

الف) داروهای NSAID
ب) دهیدراتاسیون ناشی از لاکتولوز
ج) تجویز دیورتیک
د) تجویز آلبومین وریدی

الف ب ج د

مثال **آقای ۵۷ ساله مبتلا به سیروز کبدی از ۷ سال پیش با آسیت نسبتاً حجیم، تب و تندرنس خفیف شکمی مراجعه و با تشخیص SBP تحت درمان قرار می‌گیرد. در طی درمان دچار افزایش کراتی‌نین از ۰/۸ به ۲/۱mg/dl می‌گردد که با هیدراسیون بهبود نمی‌یابد. برای درمان این بیمار کدامیک از گزینه‌های زیر مناسب نمی‌باشد؟**

(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۴)

الف) میدودرین
ب) اکترئوتاید
ج) دوپامین
د) آلبومین

الف ب ج د

مثال **خانم ۶۰ ساله مورد سیروز کبدی پیشرفته در زمینه هپاتیت اتوایمیون با آسیت فراوان و افزایش کراتی‌نین در طی هفته اخیر همراه با درد شکم بستری می‌گردد. تجویز کدامیک از داروهای زیر در ایشان موجب تشدید وضعیت بالینی وی خواهد شد؟**

(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) میدودرین
ب) آلبومین
ج) مهارکننده ACE
د) ترلی‌پرسین

الف ب ج د

آنسفالوپاتی کبدی

تعریف: آنسفالوپاتی کبدی یک نوع سندرم عصبی ـ روانی کمپلکس و برگشت‌پذیر بوده که در مبتلایان به **بیماری مزمن کبدی**، **هیپرتانسیون پورت و شانت پورتوسیستمیک** ایجاد می‌شود؛ همچنین ممکن است در بیماران با **نارسایی حاد کبدی** رخ دهد (**جدول ۴-۱۶**).

اپیدمیولوژی: در **۳۰ تا ۴۵٪** مبتلایان به سیروز رخ می‌دهد.

فیزیوپاتولوژی: پاتوژنز آنسفالوپاتی کبدی، مولتی فاکتوریال بوده و عوامل زیر در ایجاد آن نقش دارند.

۱- حذف ناکافی مواد نوروتوکسیک آندوژن توسط کبد

۲- تغییر در نفوذپذیری Blood-Brain Barrier

۳- انتقال عصبی غیرطبیعی

سطح **آمونیاک** خون بالا می‌رود. همچنین تون **سیستم نوروترانسمیتری GABAA/بنزودیازپین‌ها** افزایش می‌یابد. **کاهش روی**، **افزایش سروتونین**، **رسوب منگنز و افزایش رسپتور H1** هم دیده شده است.

علائم بالینی: علائم بالینی آنسفالوپاتی کبدی شامل اختلالات **عملکردهای عالی عصبی** (اختلالات هوشی، شخصیتی، دمانس، ناتوانی در کپی‌کردن شکل‌های ساده [آپراکسی ساختمانی] و اختلالات هوشیاری)، **اختلالات عملکرد نوروماسکولر** (آستریکسی، هیپررفلکسی، میوکلونوس) و در موارد نادری شامل **سندرم شبه‌پارکینسون** و **پاراپلژی پیشرونده** هستند (**شکل ۵-۱۶**).

نکته یکی از زودرس‌ترین تظاهرات بیماری، **تغییر در سیکل طبیعی خواب ـ بیداری** بیمار است.

تشخیص: هیچ تست آزمایشگاهی یا تصویربرداری برای تشخیص اختصاصی آنسفالوپاتی کبدی وجود ندارد. این اختلال بیشتر یک سندرم بالینی است.

توجه **آمونیاک خون** مورد سنجش قرار می‌گیرد ولی افزایش آن برای تشخیص آنسفالوپاتی کبدی نه حساس و نه اختصاصی می‌باشد.

تشخیص افتراقی: هر بیمار مبتلا به سیروز که دچار تغییر هوشیاری شود باید **هیپوگلیسمی**، **هماتوم ساب دورال**، **منتژیت و مسمومیت دارویی** هم در نظر گرفته شود.

تقسیم‌بندی آنسفالوپاتی کبدی: ۳ نوع آنسفالوپاتی کبدی وجود دارند که عبارتند از:

- **نوع A (حاد):** با نارسایی حاد کبدی ارتباط دارد.
- **نوع B (ByPass):** با شانت پورتوسیستمیک در غیاب بیماری کبدی مرتبط است.
- **نوع C (سیروتیک):** در بیماران سیروزی رخ می‌دهد.

درمان

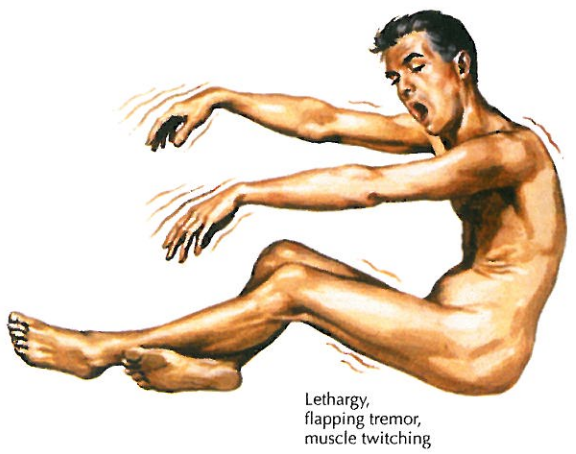
۱- **شناسایی و رفع عوامل زمینه‌ساز**، کاهش تولید ترکیبات نیتروژن‌دار و جلوگیری از جذب آمونیاک

۲- تجویز **لاکتولوز** بخش اصلی درمان آنسفالوپاتی کبدی است. لاکتولوز جذب آمونیاک را در روده کاهش می‌دهد. معمولاً درمان با لاکتولوز به طوری تنظیم می‌شود که بیمار **۲ تا ۳ بار در روز مدفوع نرم** دفع کند.

۳- در بیمارانی که لاکتولوز را تحمل نمی‌کنند و یا به آن پاسخ نمی‌دهند از آنتی‌بیوتیک غیرقابل جذب **ریفاکسیمین** استفاده می‌شود. ریفاکسیمین با دوز ۵۵۰mg دو بار در روز و به شکل خوراکی به کار برده می‌شود. این دارو عارضه جانبی ندارد ولی مهم‌ترین ایراد آن گرانقیمت بودن آن است.

جدول ۴-۱۶. عوامل زمینه‌ساز آنسفالوپاتی کبدی (۱۰۰٪ امتحانی)

- خونریزی گوارش
- افزایش پروتئین غذا
- یبوست
- عفونت
- داروهای سرکوب‌کننده CNS (بنزودیازپین، اُوپیات‌ها و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای)
- اختلال در عملکرد کبد
- هیپوکالمی: غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- آلکالوز: غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- آزوتمی: غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- هیپوولمی: غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها



شکل ۵-۱۶. آستریکسی (Flapping Tremor)

نکته‌ای بسیار مهم محدودیت پروتئین رژیم غذایی فایده قابل ملاحظه‌ای ندارد. **محدودیت کوتاه مدت پروتئین** ممکن است در مبتلایان به آنسفالوپاتی شدید به کار گرفته شود ولی **محدودیت درازمدت موجب وخامت سوء تغذیه می‌شود**. همچنین درمان با فرمول‌های غنی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار در بهبود آنسفالوپاتی و مورتالیتی هیچ سودی ندارد.

مثال **مرد ۶۲ ساله‌ای مبتلا به سیروز کبدی در زمینه هپاتیت مزمن B، به علت خواب‌آلودگی به اورژانس آورده شده است. بیمار در ۶ ماه گذشته سه نوبت آندوسکوپی و باند لیگاسیون شده است و یک نوبت نیز با تشدید آسیت بستری و از آن زمان تحت درمان با فورسماید و اسپیرونولاکتون بوده است. در معاینه، ایکتریک بوده و در معاینه شکم، آسیت دارد، اما تندرنس ندارد. در اورژانس قندخون چک شد که ۱۳۰ بوده است و CT-Scan مغز نیز طبیعی بوده است؛ کدامیک از موارد زیر به عنوان عامل زمینه‌ساز اختلال هوشیاری بیمار کمتر محتمل است؟**

(پرانترنی میان دوره ـ آبان ۱۴۰۰)

الف) یبوست
ب) مصرف دیورتیک
ج) هیپوناترمی
د) هیپوکالمی

توضیح: باتوجه به **جدول ۴-۱۶**

الف ب ج د

جدول ۵-۱۶. Staging بالینی آنسفالوپاتی کبدی براساس کرایتریاهای West Haven و طبقه‌بندی Sonic

West Haven Criteria			Sonic			
Grade	عملکرد هوشی	عملکرد نوروماسکولار	طبقه‌بندی	وضعیت منتال	تست‌های اختصاصی	آستریکسی
صفر	طبیعی	طبیعی	بدون اختلال	مختل نشده	طبیعی	ندارد
Minimal	یافته‌های طبیعی در معاینه، تغییرات غیرمحسوس در کار یا رانندگی	اختلالات خفیف در درک بینایی یا تست‌های روانی یا تست اعداد	آنسفالوپاتی خفیف	مختل نشده	غیرطبیعی	ندارد
۱	تغییر شخصیت، اختلال در توجه، تحریک‌پذیری، افسردگی	ترمور و عدم هماهنگی در حرکات				
۲	تغییر در سیکل خواب ـ بیداری، لتارژی، تغییر در رفتار و خلق، اختلال عملکرد شناختی	آستریکسی، راه رفتن آتاکسیک، اختلال در تکلم (آهسته و بریده بریده)	آنسفالوپاتی آشکار	مختل	غیرطبیعی	دارد (در فقدان کوما)
۳	تغییر سطح هوشیاری (خواب‌آلودگی)، کنفوزیون، دیس‌اورینتاسیون، آمنزی	رژیدیتی عضلانی، نیستاگموس، کلونوس، علامت بابنسکی، هیپورفکسی				
۴	استوپور و کوما	رفلکس اُکولوسفالیک، فقدان واکنش به محرک‌های ناخوشایند				

مثال **بیماری با سیروز در زمینه هپاتیت C، با تغییر سطح هوشیاری و خواب‌آلودگی به اورژانس آورده شده است. تب و لرز نداشته است. سابقه خونریزی گوارشی ندارد. در معاینه، خواب‌آلود بوده و Asterixis داشته و در شکم آسیت وجود دارد. تمامی اقدامات زیر در این مرحله ضروری است، بجز:**
(پرانترنی ـ شهریور ۹۱)

الف) پاراسنتز مایع آسیت و بررسی از نظر سلول و کشت مایع

ب) انجام آزمایش قند خون، Cr ،BUN و الکترولیت‌های سرم

ج) CT-Scan شکم و لگن

د) بررسی از نظر Drug overdosage

الف ب ج د

مثال **بیماری با سابقه سیروز کبدی که تنها زندگی می‌کرده است توسط همسایگان با خواب‌آلودگی به اورژانس آورده شده است. به علت شرایط بیمار اطلاع بیشتری از بیماری وی در دسترس نیست. در معاینه، خواب‌آلوده است. آسیت مختصر دارد ولی ایکتر ندارد و Asterixis مثبت است. تمام اقدامات زیر در این مرحله ضروری است، بجز:** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) سنجش الکترولیت‌ها و قند خون

ب) بررسی از نظر مسمومیت دارویی

ج) بررسی از نظر هماتوم ساب‌دورال

د) سنجش سطح خونی آمونیاک

توضیح: **آمونیاک** نقش مهمی در ایجاد آنسفالوپاتی کبدی دارد؛ **اما میزان آمونیاک وریدی ارتباط ناچیزی با وجود یا درجه آنسفالوپاتی دارد.**

الف ب ج د

مثال **بیمار مرد ۴۵ ساله‌ای که دچار سیروز کبدی است، از شب قبل دچار هذیان‌گویی گردیده است. تمام اقدامات زیر توصیه می‌شود، بجز:**
(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۵)

الف) اصلاح الکترولیت‌ها　　ب) مصرف لاکتولوز

ج) رژیم کم‌پروتئین　　د) مصرف ریفاکسیمین

الف ب ج د

اثرات سیروز بر روی ریه

اثرات سیروز بر روی گردش خون ریوی به دو شکل است:

۱- سندرم هپاتوپولمونری (HPS)

۲- هیپرتانسیون پورتوپولمونری

سندرم هپاتوپولمونری (HPS)

▣ **تعریف:** سندرم هپاتوپولمونـاری در ۵ تا ۳۰٪ از مبتلایان به سیروز مشاهده می‌شود و با اختلالات تبادل گاز (**افزایش گرادیان شریانی ـ آلوئولی و هیپوکسمی**) که نتیجه **دیلاتاسیون عروق داخل ریوی** است، مشخص می‌گردد. غالباً این شانت عملکردی داخل ریوی چپ به راست با تجویز **اکسیژن ۱۰۰٪** بهبود می‌یابد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

▣ **علائم بالینی:** علائم بالینی از **اختلالات ساب‌کلینیکال در تبادل گاز** تا **هیپوکسمی شدید** که به **تنگی نفس شدید** منجر می‌گردد، متغیر است. تنگی نفس در این بیماران در حالت ایستاده بدتر (**اورتوداکسی**) و با دراز کشیدن بهبود پیدا می‌کند (**پلاتی‌پنه**).

▣ **تشخیص:** این سندرم با شک بالینی قوی، افزایش گرادیان اکسیژن آلوئولی ـ شریانی در هوای اتاق با یا بدون هیپوکسمی تشخیص داده می‌شود. این گرادیان با بررسی **ABG** محاسبه می‌شود. اگر Pao2 بیشتر از ۸۰mm/Hg باشد نوع **خفیف** و اگر زیر ۵۰mm/Hg باشد نوع **شدید** در نظر گرفته می‌شود.

نکته‌ای بسیار مهم شانت درون ریوی به کمک **اکوکاردیوگرافی باکنتراست (اکوکاردیوگرافی با سالین)** تشخیص داده می‌شود. در این روش **حباب‌های کوچک در حفرات چپ قلب** دیده می‌شود.

▣ **غربالگری و درمان:** غربالگری به کمک **پالس اُکسیمتری** صورت می‌گیرد اما ممکن است روش مناسبی نباشد. در این بیماران اشباع اکسیژن در هوای اتاق کمتر از ۹۶٪ است. تنها روش درمانی در این بیماران **پیوند کبد** است.

مثال عملی‌ترین روش تشخیص سندرم هپاتوپولمونری در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کدامیک از موارد زیر است؟

(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)

الف) اکوکاردیوگرافی با کنتراست سالین

ب) آنالیز گازهای خونی (ABG)

ج) Pulmonary Function Test

د) معاینه بالینی

الف ب ج د

هیپرتانسیون پورتوپولمونری (PoPH)

▣ **تعریف:** به وجود هیپرتانسیون شریان پولمونـاری در حضـور هیپرتانسیون پورت گفته می‌شود.

▣ **علائم بالینی:** تنگی نفس در فعالیت شـایع‌ترین علامت است، اگرچه بسیاری از بیماران بی‌علامت هستند.

▣ **تشخیص:** تشـخیص PoPH براسـاس **کاتتریزاسـیون قلب راسـت** می‌باشد. میزان‌های تشخیصی در کاتتریزاسیون عبارتند از:

۱- فشار متوسـط شریان ریوی در حال اسـتراحت بیشتر از ۲۵ mmHg و بیشتر از ۳۰ mmHg در هنگام فعالیت

۲- فشار Wedge مویرگی ریوی کمتر از ۱۵ mmHg

۳- مقاومت عروق ریوی بیشتر از ۲۴۰ دین

▣ **طبقه‌بندی:** PoPH براساس **متوسط فشـار ریـوی** به انواع زیر تقسیم می‌شود:

● **خفیـف (۲۵-۳۵mmHg):** در این نوع، خطـری برای جراحی وجود ندارد.

● **متوسط (۳۵-۵۰ mmHg):** در این نوع، خطر جراحی بالا بوده و قبل از پیوند باید با درمان دارویی Manage شوند.

● **شـدید (بیشـتر از ۵۰ mmHg):** در این نوع، انجـام عمل جراحی کنتراندیکه است.

▣ **درمان:** علاوه بر درمان علامتی (**اکسیژن** برای تنگی نفس و **دیورتیک** بـرای افزایش حجم) از **پروستاسـیکلین** (وریدی، استنشـاقی یا زیرجلدی) و داروهای خوراکی مثل **مهارکننده‌های فسـفودی اسـتراز و آنتاگونیست رسپتور آندوتلین** (مانند **Macitentan**) استفاده می‌شود. اگر PoPH متوسط به درمان جواب دهد، **پیوند کبد** باید درنظر گرفته شود. در PoPH نوع شدید، **پیوند کبد** کنتراندیکه است.

کارسینوم سلول کبدی (هپاتوسلولر)

▣ **اپیدمیولوژی:** کانسر کبد در **مردان** شایع‌تر بوده به طوری که پنجمین سرطان شایع در مردان و هفتمین سرطان شایع در زنان است. کارسینوم سلول کبدی (HCC)، شایع‌ترین کانسر کبد می‌باشد (**جدول ۶-۱۶**).

▣ **اتیولوژی:** HCC اغلب به علت **سـیروز کبدی** بوده و رابطه مسـتقیمی با **هپاتیت مزمن ویروسـی** دارد. در مناطق با شـیوع بالا، واکسیناسیون جهت پیشگیری از **هپاتیـت B**، شـیوع این بیماری را کم کرده است. رابطه HCC با سـایر علل سـیروز (**هماکروماتوز، الکل، عفونت با هپاتیت C**) به خوبی معلوم نشده است.

جدول ۶-۱۶. کارسینوم هپاتوسلولر

▣ **همراهی ها**
- هپاتیت مزمن B
- هپاتیت مزمن C
- هموکروماتوز (همراه با سیروز)
- سیروز (الکلی، کریپتوژنیک)
- خوردن آفلاتوکسین، مواجهه با توروتراست
- کمبود $\alpha1$-آنتی‌تریپسین
- مصرف آندروژن‌ها

▣ **علائم بالینی شایع**
- درد شکم
- توده شکمی
- کاهش وزن
- اختلال عملکرد کبد

▣ **علائم غیرشایع**
- آسیت خونی
- آمبولی تومور به ریه
- زردی
- انسداد ورید کبدی یا ورید پورت
- عوارض متابولیک
  - اریتروسیتوز، هیپرکلسمی، هیپرکلسترولمی
  - هیپوگلیسمی، ژنیکوماستی، Feminization
  - پورفیری اکتسابی

▣ **تظاهرات بالینی ـ آزمایشگاهی**
- وجود بروئی یا Friction rub در کبد
- سطح آلفا- فیتوپروتئین سرم بیشتر از ۴۰۰ نانومتر در میلی‌لیتر

▣ **تشـخیص:** اگر علائم بالینی و یافته‌هـای رادیوگرافی وجود داشـته باشند؛ به ویژه هنگامی که سطح سرمی **α-FP** بالا باشد، **برای تائید تشخیص به نمونه بافتی احتیاج نیسـت**. ولی در بعضی از موارد **نمونه بافتی (بیوپسـی)** اندیکاسیون دارد (**جدول ۷-۱۶**).

▣ **غربالگری:** الگوریتم غربالگری برای تشـخیص زودهنگام کارسـینوم کبدی (HES) برای تشخیص زودهنگام HCC طراحی شده است و نسبت به α-FP تنها ارجحیت دارد. این الگوریتم شامل موارد زیر است:

۱- سن بیمار

۲- سطح ALT

۳- تعداد پلاکت

۴- سطح α-FP فعلی و سرعت تغییرات آن

▣ **درمان**

۱- بیماران مبتلا به سـیروز کاملاً جبران شده ممکن است تحت **رزکسیون جراحی** یا **پیوند کبد** قرار گیرند.

۲- در مواردی که امکان جراحی وجود ندارد، استفاده از داروی **Sorafenib** و **Lenvatinib** موجب افزایش Survival می‌گردد.

۳- داروهای خط دوّم در موارد غیرقابل رزکسـیون شامل **Regorafenib**، **Cabozantinib** و **Nivolumab** است.

۴- درمان‌های غیرجراحی برای HCC عبارتند از: **تزریق اتانول زیرجلدی، کموآمبولیزاسیون داخل شریانی (TACE)** و **تخریب با رادیوفرکوئنسی**

▣ **پیش‌آگهـی:** در مـوارد زیـر پیش‌آگهـی ضعیـف بـوده و میـزان بقاء ۵ سـاله، ۵ تـا ۶٪ اسـت: **۱- بیمـاری منتشـر، ۲- مولتـی فـوکال (چنـد کانونی) ۳- تومورهایی که تهاجم عروقی دارند.**

جدول ۷-۱۶. مشخصات کارسینوم هپاتوسلولر در مطالعات رادیولوژیک

▣ **سونوگرافی**
- ضایعه فضاگیر با اکوژنیسیته متغیر ولی معمولاً هیپواکو است.

▣ **Dynamic Computed Tomography**
- **فاز شریانی:** تومور به سرعت Enhance می‌شود.
- **فاز وریدی:** تومور نسبت به پارانشیم کبد سریعاً de-Enhance می‌شود.

▣ **MRI**
- **تصاویر T1-Weighted:** Hypointense
- **تصاویر TV2- Weighted:** Hyperintense
- پس از تجویز گادولینیوم، Intensity تومور افزایش می‌یابد.

توجه با توجه به پیش‌آگهی نامناسب سرطان کبد، تأکید بر **پیشگیری از هپاتیت ویروسی و غربالگری** به کمک **سونوگرافی در افراد High Risk (مثل بیماران سیروتیک)** مهم است.

مثال **بیمار ۵۵ ساله** ناقل سالم ویروس هپاتیت B از پانزده سال قبل جهت پیگیری **مراجعه نموده است. معاینه فیزیکی در حد طبیعی است. کدامیک از بررسی‌ها را توصیه می‌کنید؟** *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۷۸)*

الف) تست‌های روتین کبدی، سونوگرافی، آلفافیتوپروتئین

ب) تست های روتین کبدی، CT-Scan کبد

ج) آلفافیتوپروتئین، CT-Scan، تست‌های روتین کبدی

د) تست‌های روتین کبدی، سونوگرافی کبد

الف ب ج د

بیماری‌های عروقی کبد

ترومبوز ورید پورت (PVT)

▣ **اتیولوژی:** متعاقب **ترومای شکم، عفونت ورید نافی، سپسیس نوزادی و بیماری‌های التهابی داخل شکمی (پانکراتیت)، وضعیت‌های انعقادپذیری بیش از اندازه و یا در همراهی با سیروز** ایجاد می‌شود.

- **بیماری‌های میلوپرولیفراتیو:** بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مثل **پُلی‌سیتمی ورا و ترومبوسیتوز اسنشیال** از علل مهم ترومبوز ورید پورت هستند. عامل ۲۵ تا ۶۵٪ مبتلایان به ترومبوز در وریدهای احشایی در نبود سیروز، **بیماری‌های میلوپرولیفراتیو** هستند. **موتاسیون در JAK2** یک مارکر مهم برای بیماری‌های میلوپرولیفراتیو است و اغلب در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید پورت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

▣ **تشخیص: آنژیوگرافی** تشخیص را قطعی می‌کند.

▣ **درمان:** در ترومبوز حاد ورید پورت می‌توان از درمان **ترومبولیز** استفاده کرد. ولی درمان آنتی‌کوآگولان با **وارفارین** اساس درمان است. طول مدت درمان **۳ تا ۶ ماه** است. برای پیشگیری از ایجاد ترومبوز ورید پورت در مبتلایان به سیروز می‌توان **انوکساپارین پروفیلاکتیک** تجویز کرد.

- **درمان خونریزی واریسی:** اگر خونریزی واریسی رخ دهد به کمک **آندوسکوپی** درمان می‌شود. در خونریزی واریسی، **پروفیلاکسی با بتابلوکر توصیه نمی‌گردد** زیرا ممکن است فشار پورت را کم کرده و ترومبوز را گسترش دهد. اگر درمان آندوسکوپیک با شکست روبرو شود درمان جراحی با **کارگذاری شانت پورتوسیستمیک** اندیکاسیون دارد ولی این کار مشکل می‌باشد. **TIPS** نیز در برخی از موارد که نیاز به سالم بودن ورید پورت وجود دارد (مثلاً احتمال پیوند کبد در آینده)، ممکن است کمک‌کننده باشد.

سندرم بودکیاری

▣ **تعریف:** انسداد وریدهای ماژور کبد یا ورید اجوف تحتانی (IVC) به ویژه در سگمان‌های داخل کبدی و فوق‌کبدی موجب سندرم بودکیاری می‌گردند.

▣ **اتیولوژی**

۱- **بیماری‌های هماتولوژیک:** پُلی‌سیتمی ورا، هموگلوبین اوری حمله‌ای شبانه، ترومبوسیتوز اسنشیال، بیماری‌های میلوپرولیفراتیو

۲- **حاملگی و مصرف OCP**

۳- **تومورها:** به خصوص کارسینوم هپاتوسلولر

۴- **وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری:** موتاسیون در فاکتور V لیدن، کمبود پروتئین‌های C و S

۵- **ترومای شکمی**

۶- **پرده‌های مادرزادی ورید اجوف**

۷- **ایدیوپاتیک** (۲۰٪ موارد)

▣ **تظاهرات بالینی:** نوع حاد با **درد شکمی ربع فوقانی راست، هپاتومگالی، آسیت و ایکتر** تظاهر می‌یابد، در صورتی که انواع تحت حاد یا مزمن با **هیپرتانسیون پورت** ظاهر می‌شوند.

▣ **یافته‌های آزمایشگاهی:** افزایش بیلی‌روبین سرم و ترانس‌آمینازها ممکن است **خفیف** باشد، ولیکن عملکرد کبد غالباً **ضعیف** بوده و با **هیپوآلبومینمی شدید و کوآگولوپاتی** همراه است.

▣ **یافته‌های تصویربرداری:** تشخیص به کمک روش‌های غیرتهاجمی زیر صورت می‌گیرد:

۱- **سونوگرافی داپلر:** کاهش یا فقدان جریان خون ورید کبدی را نشان می‌دهد.

۲- **CT-Scan:** کاهش و فقدان پر شدن ماده کنتراست در ورید کبدی و هیپرتروفی لوب Caudate (دم‌دار) کبد را نشان می‌دهد.

۳- **MR آنژیوگرافی**

۴- **ونوگرافی:** اگر نتایج تصویربرداری‌های غیرتهاجمی، غیرقطعی باشد، ونوگرافی کبد اندیکاسیون دارد. دراین روش الگوی **پرده عنکبوتی (Spider Web)** مشاهده می‌شود.

توجه در بیوپسی کبد ممکن است نمای **Nutmeg liver** دیده شود.

▣ **درمان:** درمان در هر شخص به صورت جداگانه انجام می‌شود و به نحوه و شدت علائم و اتیولوژی وابسته است. انواع روش‌های درمانی عبارتند از:

۱- درمان حمایتی شامل **محدودیت سدیم رژیم غذایی و استفاده از دیورتیک**، موجب کاهش ادم و آسیت می‌شود.

۲- در سندرم بودکیاری مزمن، مصرف **ضد انعقاد درازمدت** اندیکاسیون دارد.

۳- بیمارانی که مبتلا به نوع **حاد** هستند از **ترومبولیز با ضد انعقادها** بیشترین سود را می‌برند.

۴- در برخی موارد مانند پرده‌های وریدی، تنگی‌های وریدی یا ترومبوز در یک رگ، می‌توان از **آنژیوپلاستی با یا بدون استنت‌گذاری** استفاده کرد.

۵- **پیوند کبد** بهترین اقدام در مبتلایان به **سیروز** است. پس از پیوند باید **درمان ضد انعقادی درازمدت** تجویز شود.

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای با درد ربع فوقانی شکم به صورت پیشرونده از دو روز پیش مراجعه کرده است. سابقه بیماری خاصی را در گذشته ذکر نمی‌کند ولی در ۱۰ سال گذشته از OCP استفاده کرده است. در معاینه بالینی تب ندارد ولی مختصر زردی صلبیه، دردناکی فوقانی شکم و وجود آسیت مشهود است. سونوگرافی، بزرگی کبد و تورم جدار کیسه صفرا بدون وجود سنگ واضح را نشان می‌دهد. آزمایشات کبدی به شرح زیر است:

AST= 170	ALT= 225	Alb= 3.9g٪
Glob= 2.5g٪	T.B= 3.1mg٪	D.B= 3.2mg٪
ALK.pho= 356	PT= 15	

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۹۳)

الف) هپاتیت ویروسی

ب) هپاتیت اتوایمیون

ج) سندرم بودکیاری

د) کله‌سیستیت با احتمال پارگی کیسه صفرا

الف ب **ج** د

مثال بیمار خانم ۳۰ ساله‌ای با شکایت اتساع شکم همراه با درد از سه ماه قبل مراجعه نموده است. در سونوگرافی انجام شده آسیت فراوان در شکم مشاهده شد. بیمار سابقه مصرف قرص جلوگیری از بارداری از شش ماه قبل دارد و سابقه تزریق خون نداشته است. در پاراسنتز مایع آسیت

Acitis: Albumin: 1.6, Pr: 4

Serum: Albumin: 3.5, Pr:6

اقدام تشخیصی بعدی شما چیست؟

(پرانترنی شهریور ۹۷ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) بررسی مارکرهای هپاتیت ویروسی و اتوایمیون

ب) سونوگرافی کالر داپلر عروق کبدی ـ پورت و IVC

ج) CT-Scan شکم و لگن

د) بررسی پروتئین اوری در ادرار

الف **ب** ج د

بیماری انسداد وریدی

▣ **اتیولوژی:** بیماری انسداد وریدی که به آن **سندرم انسداد سینوزوئیدی** هم گفته می‌شود به علل زیر رخ می‌دهد:

۱- پس از درمان کاهنده سلولی

۲- قبل از پیوند مغز استخوان

۳- پس از تماس با داروها یا ترکیبات گیاهی مثل آزاتیوپرین و آلکالوئیدهای پیرولیزیدین

▣ **پاتوژنز:** آسیب به سلول‌های اندوتلیال موجب انسداد در سطح **ونول‌های کبدی** و **سینوزوئیدها** می‌شود.

▣ **تظاهرات بالینی:** این بیماری با **زردی**، **هپاتومگالی دردناک** و **احتباس مایع** تظاهر می‌یابد. علائم بالینی ممکن است سریعاً پیشرفت کرده و در ۲۰ تا ۲۵٪ بیماران به نارسایی چند ارگانی و مرگ منتهی می‌شود.

▣ **تشخیص:** از نظر بالینی، زمانی تشخیص مطرح می‌گردد که در ۳ تا ۴ هفته اول بعد از پیوند مغزاستخوان، **افزایش وزن**، **درد RUQ** یا **اپی‌گاستر** و **زردی** ایجاد شود.

● **یافته آزمایشگاهی:** هیپربیلی‌روبینمی، افزایش ترانس آمینازها و در موارد شدید اختلال در عملکرد سنتتیک کبد

● **یافته‌های تصویربرداری:** سونوگرافی داپلر شکم ممکن است آسیت، برعکس شدن جریان خون از ورید پورت و افزایش اندکس مقاومت شریان کبدی را نشان دهد.

● **بیوپسی کبد:** بیوپسی کبد تشخیصی بوده و معمولاً از طریق **ترانس ژوگولار** انجام می‌شود.

▣ **درمان:** موارد خفیف بیماری ممکن است به **درمان‌های حمایتی تنها** پاسخ مناسبی بدهند. در موارد متوسط تا شدید از درمان‌های زیر استفاده می‌شود:

۱- فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی

۲- هپارین

۳- آنتی‌ترومبین III

۴- پروستاگلاندین E1

۵- گلوتامین و ویتامین E

پیوند کبد

▣ **امتیاز MELD-Na:** امتیاز MELD-Na براساس معیارهای زیر محاسبه می‌شود:

۱- کراتی‌نین سرم

۲- PT (INR)

۳- میزان بیلی‌روبین

۴- سدیم سرم

امتیاز MELD-Na بین ۶ تا ۴۰ می‌باشد. در امتیاز ۱۵، **پیوند کبد** برای بیمار در نظر گرفته می‌شود.

▣ **پیش‌آگهی:** پیوند کبد یک روش بسیار موفق در بیماران مبتلا به **بیماری کبدی پیشرونده، پیشرفته و غیرقابل درمان** می‌باشد. استفاده از **سیکلوسپورین** و **تاکرولیموس** جهت سرکوب ایمنی موجب نتایج عالی پیوند کبد می‌شوند.

▣ **اندیکاسیون‌های پیوند کبد:** **بیماری مزمن کبدی ناشی از الکل** شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد است. سایر اندیکاسیون‌ها عبارتند از: **سیروز ناشی از کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)**، **هپاتیت C**، **هپاتیت اتوایمیون**، **سیروز صفراوی اوّلیه و کلانژیت اسکلروزان اوّلیه**

نکته‌ای بسیار مهم بیماران مبتلا به **هپاتیت B** در صورتی جهت پیوند کبد کاندید می‌شوند که بتوانند **ایمنوگلوبولین هپاتیت B** یا **آنالوگ‌های نوکلئوزیدی** را دریافت نمایند تا از عود پیشگیری شود.

نکته پیوند کبد در بیماران مبتلا به **نارسایی حاد کبدی** با **نتایج عالی** همراه است.

نکته پیوند کبد در **بیماری کبدی ـ صفراوی بدخیم** به دلیل عود، موفقیت کمتری دارد.

یادداشت...

PLUS
Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- خونریزی ناشی از واریس در جریان سیروز بیشتر به علت **پارگی واریس‌های بزرگ مری** است.

۲- اقداماتی که برای **پیشگیری از واریس مری** انجام می‌شود، عبارتند از:

الف) بتابلوکرهای غیرانتخابی مثل پروپرانولول، نادولول

ب) باند لیگاسیون آندوسکوپیک دوره‌ای (EBL) در کسانی که بتابلوکرها برای آنها کنتراندیکه است.

۳- درمان **خونریزی ناشی از واریس مری** به قرار زیر است:

- Stable کردن بیمار (راه هوایی، تنفس و گردش خون)
- درمان دارویی و آندوسکوپیک توام: تجویز اوکترئوتاید قبل از آندوسکوپی و سپس Endoscopic Band Ligation (EBL)
- آنتی‌بیوتیک وریدی پروفیلاکتیک
- کارگذاری TIPS در برخی از مبتلایان به بیماری پیشرفته کبد
- تزریق خون جهت ایجاد هموگلوبین ۸-۷ gr/dl

۴- اولین اقدام در برخورد با آسیت، **پاراسنتز مایع شکم** است. سپس باید **گرادیان آلبومین سرم- آسیت (SAAG)** را از فرمول زیر محاسبه نمود:

غلظت آلبومین آسیت - غلظت آلبومین سرم = SAAG

۵- اگر گرادیان آلبومین سرم - آسیت **کمتر از ۱/۱** باشد، علل آسیت عبارتند از: **کارسینوماتوز صفاقی، سل پریتوئن، بیماری پانکراس و مجاری صفراوی و سندرم نفروتیک**

۶- اگر گرادیان آلبومین سرم - آسیت **بیشتر از ۱/۱** باشد. علل آسیت عبارتند از: **سیروز، هپاتیت الکلی، احتقان مزمن کبد، نارسایی قلب راست، سندرم بودکیاری، پریکاردیت فشارنده، متاستازهای وسیع کبدی، میگزدم و آسیت Mixed**

۷- درمان آسیت با **SAAG بالاتر از ۱/۱** که نشان‌دهنده **هیپرتانسیون پورت** می‌باشد، شامل **محدودیت نمک (کمتر از ۲ گرم در روز)** و تجویز **اسپیرونولاکتون و فورسماید** است. هنگامی که **سدیم سرم کمتر از ۱۲۵-۱۲۰ mEq/L** است، **محدودیت مصرف آب** به کار برده می‌شود.

۸- درمان اصلی **آسیت مقاوم** (آسیتی که به اسپیرونولاکتون ۴۰۰mg در روز و فورسماید ۱۶۰mg در روز مقاوم است)، **پاراسنتز مکرر حجم زیادی از آسیت** و **افزایش حجم کلوئیدها** با **تجویز آلبومین** (تجویز ۶ تا ۸ گرم آلبومین به ازای هر لیتر مایع پاراسنتز شده) می‌باشد.

۹- پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی با **تب، درد شکمی و نشانه‌های تحریک پریتوئن** تظاهر می‌یابد. در صورت شک اولین اقدام **پاراسنتز تشخیصی** است. اگر **بیشتر از ۲۵۰ cells/mm^3 لکوسیت PMN** در مایع آسیت وجود داشت این بیماری مطرح می‌شود و سریعاً **درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی (سفتریاکسون یا فلوروکینولون‌ها)** باید آغاز شود. در هر بیمار مبتلا به آسیت سیروتیک که از نظر بالینی رو به وخامت است، باید جهت Rule out پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، **پاراسنتز تشخیصی** انجام شود.

۱۰- معیارهای اصلی تشخیصی **سندرم هپاتورنال** عبارتند از: سیروز همراه با آسیت، وجود AKI، عدم پاسخ به درمان بعد از حداقل ۲ روز قطع دیورتیک و افزایش حجم آلبومین، فقدان شوک و عدم مصرف داروهای نفروتوکسیک. ترلی‌پرسین، آلبومین، اکترئوتاید و میدودرین در درمان این سندرم به کار می‌روند.

۱۱- **اکوکاردیوگرافی با سالین** بهترین روش تشخیص **سندرم هپاتوپولموناری** است.

۱۲- یکی از تظاهرات آزمایشگاهی مهم در کارسینوم هپاتوسلولر کبدی، افزایش **α-FP سرم** به بیش از ۴۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر است.

۱۳- بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مثل **پُلی‌سیتمی ورا** و **ترومبوسیتوز اسنشیال** از علل مهم **ترومبوز ورید پورت** هستند.

۱۴- **حاملگی و مصرف OCP** از علل مهم **سندرم بودکیاری** هستند.

۱۵- **بیماری مزمن کبدی ناشی از الکل**، شایع‌ترین اندیکاسیون **پیوند کبد** است.

۱۶- **آمونیاک** نقش مهمی در ایجاد آنسفالوپاتی کبدی دارد، اما میزان آمونیاک وریدی ارتباط ناچیزی با وجود یا درجه آنسفالوپاتی کبدی دارد.

PLUS
Next Level

نکات مهم

پاتولوژی رابینز

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- یافته‌های اصلی پاتولوژیک در **سیروز**، عبارتند از:

الف) ندول‌های رژنراتیو در پارانشیم کبد که توسط باندهای فیبروزه احاطه شده‌اند.

ب) افزایش واکنش مجرایی (Ductular reaction)

۲- ایجاد بافت اسکار و فیبروز در کبد توسط فعال شدن **سلول‌های ستاره‌ای (Stellate cell)** که در اطراف سینوزوئید قرار دارند، صورت می‌گیرد.

۳- **آدنوم کبدی** بیشتر در **زنان** مصرف‌کننده **OCP** دیده می‌شود. در نمای بافت‌شناسی از **هپاتوسیت‌ها، وریدها و شریان‌ها ولی بدون مسیرهای پورت** تشکیل یافته است.

۴- شایع‌ترین تومورهای بدخیم کبد، **تومورهای متاستاتیک** هستند.

۵- کلانژیوکارسینوم با کرم‌های کبدی **اوپیستورکیس** و **کلونورکیس** همراهی دارد.

یادداشت: